

Утверждено:

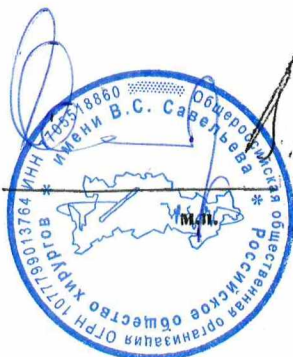
Общероссийская общественная
организация содействия развитию
лучевой диагностики и терапии

«Российское общество
рентгенологов и радиологов»



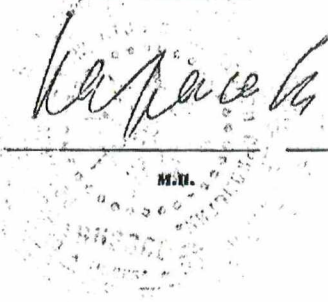
Утверждено:

Российское общество
хирургов



Утверждено:

Общероссийская
общественная организация
"Российское общество
клинической онкологии"



Утверждено:

Общероссийский национальный союз
"Ассоциация онкологов России"



Клинические рекомендации

Рак поджелудочной железы

Кодирование по Международной C25, D37.7
статистической классификации болезней и
проблем, связанных со здоровьем:

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения: 2024 г.

Разработчики клинических рекомендаций:

- Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России»
- Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии»
- Российское общество хирургов
- Общероссийская общественная организация содействия развитию лучевой диагностики и терапии «Российское общество рентгенологов и радиологов»

Оглавление

| | |
|---|----|
| Список сокращений..... | 3 |
| Термины и определения..... | 5 |
| 1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) | 6 |
| 1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) | 6 |
| 1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) | 6 |
| 1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) | 7 |
| 1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем | 7 |
| 1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) | 8 |
| 1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) | 10 |
| 2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики..... | 11 |
| Критерии установления диагноза/состояния: | 11 |
| 2.1 Жалобы и анамнез | 11 |
| 2.2 Физикальное обследование..... | 11 |
| 2.3 Лабораторные диагностические исследования..... | 12 |
| 2.4 Инструментальные диагностические исследования | 13 |
| 2.5 Иные диагностические исследования..... | 20 |
| 3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения | 22 |
| 3.1 Хирургическое лечение..... | 22 |

| | |
|---|----|
| 3.2 Консервативное лечение | 27 |
| 3.3 Коррекция осложнений опухолевого процесса и противоопухолевого лечения | 38 |
| 5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики | 46 |
| 6. Организация оказания медицинской помощи | 48 |
| 7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)..... | 54 |
| 7.1 Факторы, влияющие на исход протокового рака поджелудочной железы.. | 54 |
| 7.2 Особенности редких гистологических подтипов новообразований экзокринной части поджелудочной железы | 54 |
| Критерии оценки качества медицинской помощи | 56 |
| Список литературы..... | 56 |
| Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций..... | 69 |
| Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций | 71 |
| Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата..... | 75 |
| Приложение Б. Алгоритм действий врача | 75 |
| Приложение В. Информация для пациента | 77 |
| Приложение Г1. Шкала оценки тяжести состояния пациента по версии ВОЗ/ECOG[201]. | 77 |
| Приложение Г2. Критерии оценки ответа опухоли на лечение (RECIST 1.1) | 78 |

Список сокращений

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ПЭТ/КТ - позитронная эмиссионная томография с опухолетропными РФП, совмещенная с компьютерной томографией и в/в контрастированием

УЗИ - ультразвуковое исследование

ЧЧХС – чрескожная чреспеченочная холангиостомия

ЭКГ – электрокардиография

РХПГ – ретроградная холангиопанкреатография

МРХПГ – магнитно-резонансная холангиопанкреатография

Термины и определения

Pancreatic intraductal neoplasia (PanIN) - панкреатическая внутриэпителиальная неоплазия (ПанИн)

Mucinous cystic neoplasms (MCN) – муцинозная кистозная опухоль (МКО)

Intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMNs) – внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль (ВПМО).

FOLFIRINOX – режим химиотерапии - оксалиплатин** иринотекан** кальция фолиат ** фторурацил** фторурацил**

mFOLFIRINOX – режим химиотерапии - оксалиплатин** иринотекан** кальция фолиат ** фторурацил**

GEMCAP – режим химиотерапии - гемцитабин** капецитабин**

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Рак поджелудочной железы – злокачественная опухоль, исходящая из эпителия поджелудочной железы.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

У 10 % пациентов раком поджелудочной железы развитие заболевания связано с наличием известных наследственных синдромов. Наиболее распространённые – синдром Пейтц-Еггерса, синдром Линча и синдром наследования рака молочной железы и яичников, связанный с мутациями генов *BRCA*[1]. У остальных пациентов рак поджелудочной железы имеет спорадический характер. В качестве факторов риска развития данной патологии рассматриваются: недостаток витамина Д3, злоупотребление алкоголем, хронический панкреатит, сахарный диабет, курение, ожирение, низкая физическая активность[2–4].

Патогенез рака поджелудочной железы делится на три последовательных стадии. Стадия инициации опухоли заключается в возникновении первой драйверной мутации. Клональное распространение и стадия метастазирования являются, соответственно, второй и третьей стадиями в патогенезе данного заболевания[5]. Однако накапливаются сведения, что процесс метастазирования может быть не завершающей стадией канцерогенеза[6]. Опухолевые клетки приобретают способность метастазировать на относительно ранних этапах канцерогенеза и продолжают эволюционировать независимо от первичной опухоли в отдаленных органах[7].

К предраковым заболеваниям относятся панкреатические внутриэпителиальные неоплазии (ПанИн, PanIN), внутрипротоковые папиллярные муцинозные опухоли (ВПМО, IPMN) и муцинозные кистозные опухоли (МКО). В процессе злокачественной трансформации эпителия поджелудочной железы происходит накопление мутаций ключевых генов. Чаще всего инициальной является мутация в гене *KRAS*. Далее появляются мутации в генах *CDKN2A*, *TP53*, *SMAD4/DPC4* и *BRCA2*, которые определяют путь предраковых образований от легкой дисплазии до инвазивного рака. Значительную роль в опухолевой прогрессии играют компоненты стромы и микроРНК[8].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Протоковая аденокарцинома с её более редкими микроскопическими вариантами составляет приблизительно 85-95% всех экзокринных новообразований поджелудочной железы. Поэтому данные о заболеваемости и смертности от рака поджелудочной железы фактически отражают таковые при протоковой аденокарциноме.

В структуре онкологических заболеваний населения России в 2021 году рак поджелудочной железы составил 3,5% среди мужчин и 3,1% среди женщин. Суммарно в 2021 году выявлено 13845 новых случаев заболевания. Показатель заболеваемости раком поджелудочной железы в России в 2021 году составил 6,8 на 100 тысяч населения. Прирост показателей заболеваемости раком поджелудочной железы за предшествующие 10 лет составил 15% [9,10]. Средний возраст заболевших мужчин – 65 лет, женщин – 70 лет.

Неизменным за последнее время остается позднее выявление данной патологии: в 58% случаев заболевание выявлено на IV стадии, т.е. при наличии отдаленных метастазов. На долю I-II стадии приходится только 23% выявляемых случаев. В итоге одногодичная летальность составила 65%, что является одним из наихудших показателей среди всех злокачественных новообразований[10].

В структуре смертности от онкологических заболеваний в России в 2021 году рак поджелудочной железы составил 6,6%, что соответствует 5-му месту, после рака лёгкого, желудка, ободочной кишки и молочной железы. Средний возраст умерших от рака поджелудочной железы мужчин – 65 лет, женщин – 71 год.

Эпидемиологическая ситуация в мире в целом схожа. Стандартизованные показатели заболеваемости в Европе и Северной Америке составляют 7,6-7,7 на 100 тысяч населения. В США ожидается, что к 2030 году смертность от РПЖ выйдет на второе место в структуре смертности от всех злокачественных новообразований[11].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Злокачественное новообразование поджелудочной железы (C25):

C25.0 Головки поджелудочной железы

C25.1 Тела поджелудочной железы

C25.2 Хвоста поджелудочной железы

C25.3 Протока поджелудочной железы

- C25.4 Островковых клеток поджелудочной железы
- C25.7 Других частей поджелудочной железы
- C25.8 Поражение поджелудочной железы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- C25.9 Поджелудочной железы неуточненное

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.5.1 Международная гистологическая классификация (Международной классификации – онкология (МКБ-О) [199])

Доброкачественные и предраковые эпителиальные опухоли

- 8441/0 Серозная цистаденома
- 8148/0 Железистая интраэпителиальная неоплазия low grade
- 8148/2 Железистая интраэпителиальная неоплазия high grade
- 8453/0 Внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль с дисплазией low grade
- 8453/2 Внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль с дисплазией high grade
- 8455/2 Внутрипротоковая онкоцитарная папиллярная опухоль
- 8503/2 Внутрипротоковая тубулопапиллярная опухоль
- 8470/0 Муцинозная кистозная опухоль с дисплазией low grade
- 8470/2 Муцинозная кистозная опухоль с дисплазией high grade

Злокачественные эпителиальные опухоли

- 8500/3 Протоковая аденокарцинома
- 8560/3 Железисто-плоскоклеточный рак
- 8480/3 Коллоидная карцинома
- 8490/3 Дискогезивная карцинома
- 8576/3 Гепатоидная карцинома
- 8510/3 Медуллярный рак
- 8490/3 Перстневидноклеточный рак
- 8014/3 Крупноклеточный рак с рабдоидным фенотипом
- 8020/3 Недифференцированный рак
- 8035/3 Недифференцированный рак с остеокластоподобными гигантскими клетками
- 8550/3 Ацинарноклеточная карцинома

- 8551/3 Ацинарно-клеточная цистаденокарцинома
- 8470/3 Внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль в сочетании с инвазивной карциномой
- 8552/3 Комбинированный ацинарно-протоковый рак
- 8154/3 Комбинированный ацинарно-нейроэндокринный рак
- 8154/3 Комбинированный ацинарно-нейроэндокринно-протоковый рак
- 8154/3 Смешанный протоково-нейроэндокринный рак
- 8470/3 Муцинозная кистозная опухоль в сочетании с инвазивной карциномой
- 8971/3 Панкреатобластома
- 8441/3 Серозная цистаденокарцинома
- 8452/3 Солидная псевдопапиллярная опухоль

1.5.2 Стадирование заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Стадирование рака поджелудочной железы по системе TNM (8-е издание)

Первичная опухоль (T):

- Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли,
- Tis – carcinoma in situ,
- T1 – опухоль ограничена поджелудочной железой до 2 см в наибольшем измерении,
- T1A – опухоль до 0,5 см в наибольшем измерении,
- T1B – опухоль больше 0,5 см, но не более 1 см в наибольшем измерении,
- T1C – опухоль больше 1 см, но не более 2 см в наибольшем измерении,
- T2 – опухоль более 2 см но не более 4 см в наибольшем измерении,
- T3 – опухоль более 4 см в наибольшем измерении,
- T4 – опухоль вовлекает чревный ствол, верхнюю брыжеечную или общую печеночную артерию вне зависимости от размера.

Региональные лимфатические узлы (N):

- NX – недостаточно данных для оценки регионарных лимфоузлов,
- N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфоузлов,
- N1 – наличие метастазов в 1-3 регионарных лимфоузлах,
- N2 - наличие метастазов в 4 или более регионарных лимфоузлах.
- Адекватное послеоперационное стадирование предполагает морфологическое изучение минимум 12 лимфатических узлов.

К регионарным лимфоузлам для опухоли головки поджелудочной железы относятся лимфоузлы вдоль общего желчного протока, общей печеночной артерии, воротной вены, пилорические, инфрапилорические, субпилорические, проксимальные брыжеечные, чревные, передние и задние панкреатодуоденальные, вдоль верхней брыжеечной вены и правой латеральной стенки верхней брыжеечной артерии. К регионарным лимфоузлам для опухоли тела и хвоста поджелудочной железы относятся лимфоузлы вдоль общей печеночной артерии, чревного ствола, селезеночной артерии, ворот селезенки, а также забрюшинные и латеральные аортальные лимфоузлы.

Существуют принципиальные разночтения в описании регионарных лимфатических узлов TNM 8 редакции по версиям AJCC и UICC. В то же время отсутствуют ссылки на работы, на основании которых в UICC латеральные аортальные лимфатические узлы были отнесены к регионарным. Необходимо учитывать данную информацию при составлении плана лечения пациентов.

Отдаленные метастазы (M):

M0 – нет отдаленных метастазов,

M1 – наличие отдаленных метастазов.

Таблица 1. Стадирование рака поджелудочной железы

| Стадия | T | N | M |
|--------|---------|---------|----|
| 0 | Tis | N0 | M0 |
| IA | T1 | N0 | M0 |
| IB | T2 | N0 | M0 |
| IIA | T3 | N0 | M0 |
| IIB | T1-3 | N1 | M0 |
| III | T1-3 | N2 | M0 |
| | T4 | любая N | M0 |
| IV | любая T | любая N | M1 |

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Рак головки поджелудочной железы чаще манифестирует с развития желтухи, вызванной обструкцией желчных протоков. Однако при раке тела и хвоста поджелудочной железы первыми симптомами заболевания, как правило, являются снижение массы тела,

появление болей в животе и повышение глюкозы в крови. Неспецифичность симптомов и их появление только в поздний период развития заболевания приводят к тому, что большая часть пациентов имеют III-IV стадии на момент первичной диагностики.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза/состояния:

- 1) данные анамнеза;
- 2) данные физикального и инструментального обследования;
- 3) данные патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала.

2.1 Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** тщательный сбор жалоб и анамнеза у всех пациентов с раком поджелудочной железы для определения тактики лечения [12].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: сбор информации о жалобах и деталях анамнеза, в том числе семейного анамнеза, проводится с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения

2.2 Физикальное обследование

- **Рекомендуется** тщательный физикальный осмотр у всех пациентов с раком поджелудочной железы для определения тактики лечения и дифференциальной диагностики заболевания [12].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: особого внимания требуют оценка общего состояния по шкале ECOG (Приложение Г1), оценка алиментарного статуса, болевого синдрома, температуры тела, гемодинамики, цвета кожных покровов и склер, увеличения периферических лимфоузлов, наличие асцита.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- Пациентам с раком поджелудочной железы **рекомендуется** выполнить общий (клинический) анализ крови развернутый, анализы крови биохимический общетерапевтический, исследование уровня ракового эмбрионального антигена (РЭА) в крови, исследование уровня антигена аденогенных раков СА 19-9 в крови, коагулограмму (ориентировочное исследование системы гемостаза), а также общий (клинический) анализ мочи для определения тактики лечения и дифференциальной диагностики заболевания [12–14].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: данный объем лабораторной диагностики выполняется на этапе диагностики и перед планированием лечения. В процессе проведения химиотерапии объем и кратность выполнения лабораторных исследований определяется клинической необходимостью [13]. Например, при начале первого курса химиотерапии максимальный срок давности клинического анализа крови составляет 14 дней, а в процессе химиотерапии – 5 дней. Минимальный перечень биохимического анализа крови должен включать исследование уровня глюкозы в крови, исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня общего белка в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови и определение активности аспартатаминотрансферазы в крови [15]. Необходимо помнить, что уровень СА 19-9 может быть повышен на фоне желтухи, холангита или иного воспалительного процесса в панкреатобилиарной области, в связи с чем исследование уровня антигена аденогенных раков СА 19-9 в крови должно проводиться после билиарной декомпрессии (НМУ А16.14.020 Наружное дренирование желчных протоков, А16.14.020.005 Эндохирургическое чрескожное чреспеченочное дренирование желчных протоков или А16.14.032 Стентирование желчных протоков), нормализации уровня билирубина и купирования воспалительных явлений.

- **Рекомендуется** определение хромогранина А в крови тем пациентам с опухолями поджелудочной железы, которым необходимо дифференцировать аденокарциному и нейроэндокринную опухоль [12,16,17]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: определение хромогранина А в крови может быть полезно при неубедительном патоморфологическом заключении в отношении гистопринадлежности злокачественной опухоли в сочетании с нормальным уровнем СА19-9.

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендуется** проведение биопсии поджелудочной железы с последующим патолого-анатомическим исследованием биопсийного материала поджелудочной железы тем пациентам, кому планируется начало лечения с консервативного этапа [12,18,19].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарий: хирургическое вмешательство в ряде случаев может быть выполнено без морфологического подтверждения. Назначение консервативного лечения требует обязательной морфологической верификации ввиду значительной вероятности ложноположительных заключений инструментальных методов исследования. Оптимальным вариантом получения материала для верификации процесса является эндосонография панкреатобилиарной зоны (А04.14.003) и тонкоигольная аспирационная биопсия поджелудочной железы. Толстоигольная биопсия поджелудочной железы под контролем эндосонографии панкреатобилиарной зоны (А04.14.003) позволяет получить дополнительный материал для ИГХ или молекулярно-генетического исследования, однако является более сложным и дорогостоящим методом. Биопсия должна быть выполнена также в ходе эксплоративной лапаротомии диагностической (А16.30.006.002) или лапароскопии диагностической (А16.30.079) у тех пациентов, которым планировалась радикальная операция без предшествующей верификации, однако интраоперационно процесс был признан нерезектабельным. Отрицательный результат биопсии при положительных данных лучевого исследования - повод для повторных процедур, пока не будет получен диагностически значимый материал. Для экономии времени и расходных материалов при выполнении биопсии под эндосонографическим контролем рекомендуется внедрить методику экспресс-окрашивания цитологических стекол и срочного анализа полученного материала на предмет достаточности для последующего планового патолого-анатомического исследования биопсийного материала поджелудочной железы.

У пациентов с резектабельными опухолями (15–20 % от общего числа больных) отрицательный результат биопсии не должен приводить к задержке или отмене хирургического лечения в том случае, если тактика лечения обсуждается на

междисциплинарном консилиуме и клинический диагноз РПЖ не вызывает сомнения. При этом планирование неoadъювантной терапии на первом этапе лечения (погранично) резектабельного процесса требует обязательной морфологической верификации процесса.

- Всем пациентам с раком поджелудочной железы **рекомендуется** выполнить эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) для оценки распространенности опухолевого процесса [20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: ЭГДС - обязательный метод исследования пациентов с подозрением на опухоль поджелудочной железы. ЭГДС позволяет визуализировать инвазию двенадцатиперстной кишки, оценить степень опухолевого стеноза двенадцатиперстной кишки, уточнить локализацию и местную инвазию опухоли органов и структур билиопанкреатодуоденальной зоны.

- Пациентам с раком поджелудочной железы **рекомендуется** выполнить компьютерную томографию органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием (A06.30.005.002), компьютерную томографию (КТ) органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием (A06.30.005.004) и компьютерную томографию органов малого таза у женщин с контрастированием (A06.20.002.003) для оценки распространенности опухолевого процесса и дифференциальной диагностики заболевания [19,21,22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: при выполнении КТ абдоминальной области с внутривенным контрастированием необходимо обязательное применение автоматических инжекторов. Применяемая скорость введения контрастных средств обычно составляет 2-5 мл/сек, которую можно считать вполне достаточной для получения информативных результатов.

Ручное введение контрастных средств при КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием следует считать неприемлемым, поскольку невозможно получить информативные отображения изучаемых органов в необходимые фазы контрастирования, без анализа которых корректная диагностика, как правило, невозможна.

При расчетах основных параметров методик контрастирования необходимо учитывать технические характеристики и конструктивные особенности используемых компьютерных томографов (в частности, скорость вращения трубки, параметры тока на ней, ширину полосы детекторов и др.).

Для полноценного анализа особенностей состояния органов абдоминальной области нужно использовать 3-х или 4-фазное исследование, включающее в себя нативную, артериальную, венозную (или портально-венозную) фазы, равновесную (или отсроченную) фазы. Для каждой фазы исследования время начала сканирования от момента начала введения контрастного средства (т.е. времени задержки) определяется строго индивидуально с учетом предпочитаемой скорости введения РКС (обычно, 2-5мл/сек), его объема, цели исследования и технических параметров томографа. В современных компьютерных томографах для определения величины задержки начала сканирования используются автоматические методики (типа «bolus-tracking» "sure start" и подобные).

Наиболее распространенными величинами задержки для артериальной фазы считаются величины 20-30 сек (от начала ведения РКС), для портально- венозной фазы = 50-70 сек, для равновесной или отсроченной фазы = 100-180 сек. Ряд авторов в своих исследованиях выделяют также панкреатическую фазу (или «позднюю артериальную») с задержкой 30-50 сек (40-45сек) от начала введения рентгеноконтрастных средств (РКС)

В качестве точки отсчета (для начала сканирования) может применяться момент достижения на просвете нисходящей аорты уровня «усиления» =100-120 HU, что происходит обычно через 18-23 сек, при этом, задержка начала сканирования от указанной точки отсчета составляет: для артериальной фазы = 5-6 сек, для панкреатической фазы = 19-22 сек, для портально-венозной фазы = 52-65 сек.

По данным отдельных авторов, для панкреатической фазы величина задержки составляла 22 сек - на 4-16 рядных томографах и 24 сек - на 64-рядных томографах (при достижении уровня контрастирования брюшной аорты в 100HU)

Значительный разброс обсуждаемых значений обусловлен особенностями гемодинамики у разных пациентов, различиями в используемой аппаратуры и разной скоростью введения РКС.

Только тщательный анализ всех фаз в/в контрастирования позволяет осуществить детальную оценку особенностей контрастирования опухоли, а в ряде случаев и уточнить ее характер, а также определить состояние всех ключевых регионарных сосудистых стволов (в частности, степень их вовлеченности в опухолевый процесс либо их интактность).

Пациентам с предполагаемым поражением ПЖ необходимо выполнять стандартное исследование всей абдоминальной области с учетом высокой частоты метастатического поражения печени.

Минимальный объем заключения при КТ, помимо описания локализации и размеров опухолевого образования, особенностей его взаимоотношений с близлежащими органами и структурами, наличия увеличенных лимфоузлов (с указанием их локализации), должен включать и детальную оценку степени его взаимосвязи (при наличии таковой) с ключевыми региональными сосудистыми стволами, в частности: с чревным стволом и его основными ветвями, ВБА и ВБВ, воротной и селезеночной венами, а именно:

- наличие и протяженность периваскулярной опухолевой инфильтрации,
- степень деформации (сужения) сосудов,
- по возможности, величину тесного контакта опухоли (при отсутствии разделительных жировых прослоек) с тем или иным сосудом: менее его полуокружности ($<180^\circ$), более его полуокружности ($>180^\circ$), сосуд в толще опухоли,
- наличие или отсутствие тромбоза (опухолевого или кровяного) тех или иных сосудов,

Необходимо описывать состояние главного панкреатического протока, внутри- и внепеченочных желчных протоков, а при их расширении - фиксировать соответствующие цифровые значения.

- Пациентам с раком поджелудочной железы **рекомендуется** выполнить магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов брюшной полости с контрастным усилением (A05.30.005.001 Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, A05.30.005.002 Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости с внутривенным введением гепатотропного контрастного препарата) (\pm магнитно-резонансная томография органов малого таза с внутривенным контрастированием (A05.30.004.001)) и получением изображений в артериальную, венозно-портальную и отсроченную фазы, а также диффузионно-взвешенных изображений в качестве альтернативы МСКТ у пациентов с аллергией на рентгенконтрастные средства, содержащие йод, при подозрении на наличие метастазов в печени, которые не удалось подтвердить/исключить другими методами, а также магнитно-резонансную

холангиопанкреатографию (МРХПГ) при наличии механической желтухи, требующей миниинвазивного дренирования желчных протоков [19,21]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: хотя карциномы поджелудочной железы могут быть хорошо визуализированы при МРТ, нет доказательств того, что МРТ имеет диагностические преимущества по сравнению с МСКТ с точки зрения стадирования первичной опухоли [23–26]. Но МРТ с большей чувствительностью и специфичностью способна визуализировать метастазы рака в печени, поэтому рекомендуется при подозрении на наличие метастазов в печени, когда их подтверждение изменит тактику лечения [27,28]. МРХПГ позволяет судить о природе стриктуры внутри- и внепечёночных желчных протоков, что сделает необязательным в дальнейшем выполнение эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии ЭРХПГ.

- Всем пациентам с раком поджелудочной железы **рекомендуется** выполнить ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (комплексное), ультразвуковое исследование забрюшинного пространства и ультразвуковое исследование органов малого таза комплексное (трансвагинальное и трансабдоминальное) (A04.16.001 , A04.30.003, A04.30.010) для оценки распространенности опухолевого процесса при невозможности выполнения КТ или МРТ [19,21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: УЗИ - наиболее простой метод визуализации образования в поджелудочной железе и оценки других органов на наличие метастазов. Однако этот метод существенно уступает КТ в отношении оценки инвазии сосудов, что важно при оценке резектабельности. УЗИ может являться альтернативой КТ в оценке эффективности лечения у пациентов, получающих паллиативную химиотерапию. Женщинам рекомендуется дополнить УЗИ органов малого таза комплексное (трансвагинальное и трансабдоминальное) (A04.30.010) в связи с риском метастазирования в придатки матки.

- Пациентам с раком поджелудочной железы **рекомендуется** выполнить эндосонографию панкреатобилиарной зоны при необходимости дополнительного уточнения степени местной распространенности опухоли и для навигации при выполнении биопсии [21,29–31].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарий: эндосонография панкреатобилиарной зоны является высокочувствительным методом оценки инвазии опухоли поджелудочной железы в прилежащие анатомические структуры, в том числе двенадцатиперстную кишку, желчные протоки и крупные сосуды [29]. Кроме этого, эндосонография панкреатобилиарной зоны может служить методом визуализации при выполнении биопсии новообразования [31] или нейролизиса чревного сплетения [30].

- Пациентам с раком поджелудочной железы **рекомендуется** выполнить ретроградную холангиопанкреатографию (РХПГ) при наличии механической желтухи, требующей выполнения стентирования общего желчного протока [19,21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: ввиду сложности и вероятности осложнений данный метод в настоящее время наиболее часто используется при выполнении стентирования общего желчного протока при механической желтухе (A16.14.032 Стентирование желчных протоков). Методика предпочтительна в варианте ЭХПГ, а прямое контрастирование протоковой системы поджелудочной железы следует выполнять строго по показаниям и исключительно с применением неионных рентгеноконтрастных веществ, так как высокоосмолярные ионные рентгеноконтрастные средства вызывают деструкцию покровного эпителия протоков и приводят к развитию спазма, нарушению оттока секрета и развитию острого панкреатита различной степени тяжести. ЭРХПГ позволяет осуществить забор материала для патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала.

- Пациентам с раком поджелудочной железы **рекомендуется** выполнить позитронную эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией с опухолетропными РФП с контрастированием (ПЭТ/КТ) при невозможности исключить метастатический процесс другими методами исследования [12,32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарий: добавление ПЭТ/КТ к стандартным методам визуализации увеличивает чувствительность выявления отдаленных метастазов с 57% до 87%. В отдельных случаях при подозрении на наличие отдаленных метастазов (напр., высокий

уровень маркера СА 19-9 или крупные размеры первичной опухоли), когда их подтверждение изменит тактику лечения (например, отказ от операции), рекомендуется выполнить ПЭТ/КТ. Однако ПЭТ/КТ НЕ является заменой КТ по вышеописанному протоколу в отношении оценки первичной распространенности при решении вопроса о возможности выполнения радикальной операции.

- Пациентам с раком поджелудочной железы **рекомендуется** выполнить сцинтиграфию костей всего тела при подозрении на метастатическое поражение костей скелета [33].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Пациентам с раком поджелудочной железы **рекомендуется** выполнить лапароскопию диагностическую (A16.30.079) при подозрении на диссеминацию опухоли по брюшине или при невозможности морфологической верификации диагноза другими методами [19,21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: кроме возможности забора биоматериала для морфологической верификации опухоли диагностическая лапароскопия может быть полезна у пациентов, имеющих высокий риск метастатического заболевания, например, уровень СА 19-9 более 500 Ед/мл, метастатическое поражение регионарных лимфоузлов[34].

- Пациентам с раком поджелудочной железы **рекомендуется** выполнить МРТ головного мозга с контрастированием или КТ головного мозга с внутривенным контрастированием при подозрении на метастатическое поражение головного мозга [35,36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Пациентам с раком поджелудочной железы **рекомендуется** выполнить электрокардиографию (ЭКГ) (регистрацию электрической активности проводящей системы сердца) с целью уточнения тактики лечения [37–39].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

2.5 Иные диагностические исследования

- Всем пациентам, которым планируется или уже начато системное лечение по поводу рака поджелудочной железы, рекомендуется молекулярно-генетическое исследование герминальных мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2* в крови (A27.05.040) и молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *PALB2* [40,41].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарий: учитывая частоту выявления мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2* и *PALB2* более 5%, а также существенное влияние данных мутаций на выбор схемы химиотерапии, определение данных мутаций целесообразно всем пациентам, являющимся претендентами на лекарственное лечение.

Ввиду высокой частоты моноаллельных соматических мутаций, обладающих низкой предиктивной способностью в отношении чувствительности к лекарственным препаратам, оптимальным является тестирование на наличие герминальных мутаций. В случае тестирования опухолевой ткани на данные мутации, в отчете следует указать является ли инактивирующая мутация моноаллельной или биаллельной.

Учитывая крайне низкую чувствительность существующих тест-систем на основе ПЦР, следует отдать предпочтение секвенированию следующего поколения (NGS). При невозможности секвенирования лаборатория должна использовать тест-систему на основе ПЦР, зарегистрированную для выявления мутаций при раке поджелудочной железы, что связано с наибольшей вероятностью выявления мутации в гене *BRCA2*[42].

- Всем пациентам, которым планируется или уже начато системное лечение по поводу метастатического рака поджелудочной железы, рекомендуется молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *KRAS* в биопсийном (операционном) материале (с указанием локализации конкретной мутации) и определение микросателлитной нестабильности (MSI) в биопсийном (операционном) материале методом ПЦР.

Комментарий: около 80-90% карцином поджелудочной железы имеют мутации в гене *KRAS*, что указывает на минимальный шанс выявления терапевтически значимого биомаркера. С другой стороны отсутствие мутации в гене *KRAS* свидетельствует о целесообразности дальнейшего тестирования на другие терапевтически значимые биомаркеры, например, альтерации *BRAF*, мутации *EGFR*, транслокацию *ALK*, *NTRK*, *ROS1*, слияние гена (fusion) *NRG1*, гиперэкспрессию/амплификацию *HER2/neu*[43,44].

Выявление MSI фенотипа в опухоли встречается менее чем в 1% случаев и не зависит от статуса KRAS [45]. Вероятность выявления MSI-H фенотипа существенно повышается в случае наличия моноаллельных мутаций в генах BRCA, а также мутаций CHEK1 [46]. Следует помнить, что генетически доказанный синдром Линча не означает обязательного наличия MSI-H в карциноме поджелудочной железы. Опухолевый материал всех пациентов с синдромом Линча должен быть протестирован на MSI-фенотип.

- Пациентам с раком поджелудочной железы рекомендуется проводить патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала поджелудочной железы (в том числе, с применением иммуногистохимических методов) для определения прогноза и дальнейшей тактики лечения [19,21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: при этом в патолого-анатомическом заключении рекомендуется отразить следующие параметры:

- 1) расстояние от края резекции до опухоли;
- 2) размеры опухоли;
- 3) гистологический тип опухоли;
- 4) степень дифференцировки опухоли;
- 5) указание общего числа исследованных и поражённых лимфоузлов;
- 6) наличие поражения краев резекции (подвергаются исследованию край резекции в зоне прилегания верхней брыжеечной артерии (связка крючковидного отростка), задняя поверхность, венозный край резекции, край резекции поджелудочной железы, край резекции общего желчного протока, передняя поверхность поджелудочной железы);
- 7) наличие лимфоваскулярной, экстра- и интрапанкреатической периневральной инвазии (отрицательный результат также должен быть констатирован);
- 8) наличие инвазии стенки двенадцатиперстной кишки, интрапанкреатической части общего желчного протока;
- 9) наличие инвазии стенки воротной вены и/или верхней брыжеечной вены в случае их резекции (с указанием глубины);
- 10) степень регрессии опухоли в случае предоперационной терапии [8,47].

В настоящее время существует множество шкал оценки терапевтического эффекта после проведенной неоадьювантной химиотерапии - The College of American Pathologists

(CAP), MD Anderson (MDA), Evans' criteria, The Japanese Society (JPS), Area of residual tumor (ART). Наиболее удобной и воспроизводимой является шкала CAP (version Panc.Ехо_4.2.0.2.REL_CAPC), согласно которой терапевтический эффект оценивается следующим образом (см. приложение Г3):

- Score 0 - клетки аденокарциномы отсутствуют, полный терапевтический эффект;
- Score 1 – присутствуют единичные клетки и группы клеток остаточной аденокарциномы, выраженный терапевтический эффект;
- Score 2 – выявляется остаточная опухоль с признаками регрессии с наличием как единичных, так и групп клеток аденокарциномы, частичный терапевтический эффект;
- Score 3 - остаточная опухоль без признаков терапевтического ответа[48].

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Назначение и применение лекарственных препаратов, указанных в клинической рекомендации, направлено на обеспечение пациента клинически эффективной и безопасной медицинской помощью, в связи с чем их назначение и применение в конкретной клинической ситуации определяется в соответствии с инструкциями по применению конкретных лекарственных препаратов с реализацией представленных в инструкции мер предосторожности при их применении, также возможна коррекция доз с учетом состояния пациента. Отклонения от инструкции должны быть оправданы клинической ситуацией и подтверждены решением врачебной комиссии медицинской организации. Смена режимов химиотерапии, изменения доз препаратов в схеме не подразумевает обязательного проведения для этого онкологического консилиума и может определяться лечащим врачом.

3.1 Хирургическое лечение

- У пациентов с резектабельным раком поджелудочной железы I–III стадий ($T_{1-3}N_0-1M_0$) **рекомендуется** комбинированное лечение, включающее операцию и адъювантную химиотерапию [49–54].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарий: при резектабельном РПЖ (см. таблицу 2) рекомендуется на первом этапе проведение хирургического лечения. Альтернативным вариантом, актуальным

прежде всего при клинических ситуациях, подходящих под рентгенологические критерии резектабельного процесса, но имеющих признаки высокого риска метастатического заболевания, например, уровень СА 19-9 более 500 Ед/мл, метастатическое поражение регионарных лимфоузлов (при исключении отдаленного метастазирования по данным диагностической лапароскопии или ПЭТ/КТ), является периоперационная химиотерапия длительностью 2-4 месяца до операции и 2-4 месяца после нее (суммарно 6 месяцев терапии, таблица 4).

- У пациентов с погранично резектабельным и нерезектабельным раком поджелудочной железы ($T_{3-4}N_{0-1}M_0$) **рекомендуется** проводить предоперационную и индукционную химиотерапию соответственно, а в последующем направлять пациентов в крупные центры, обладающие большим опытом лечения данного заболевания, для повторной оценки резектабельности [55].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: Обязательна морфологическая верификация при начале с лекарственного лечения. Режимы предоперационной и индукционной химиотерапии представлены в таблице 4. Предпочтительными режимами (при отсутствии противопоказаний) являются FOLFIRINOX или комбинации #гемцитабина** и # паклитаксел+альбумина. При наличии у пациентов мутаций в генах BRCA или PALB2, оптимальным является применение комбинации FOLFIRINOX или комбинации #гемцитабина** с соединениями платины. Начало лечения с химиотерапии сопряжено с необходимостью биопсии опухоли для морфологической верификации диагноза и выполнения желчеразгрузочных процедур[56,57]. Длительность индукционной химиотерапии при погранично резектабельном и нерезектабельном процессе составляет 12-18 недель. В случае сохранения нерезектабельного процесса и отсутствия нарастания эффекта после окончания 16-18 нед. индукционной химиотерапии рекомендуется продолжение ранее начатого режима лечения (при его хорошей переносимости) либо проведение поддерживающей химиотерапии (например, монотерапии фторпиримидиновым производным, если до этого пациент получал FOLFIRINOX). Доказательств преимущества какой-либо тактики на момент составления рекомендаций нет. Рекомендуемая суммарная продолжительность химиотерапии с учетом индукционного и поддерживающего этапов должна составлять не менее 6 мес. Применение химиотерапии более 6 мес. (например, до прогрессирования опухоли) также является возможной опцией

ввиду отсутствия клинических исследований, посвященных изучению оптимальной длительности ХТ в этой группе пациентов. Решение о продолжении ХТ до прогрессирования по критериям RECIST 1.1 (см. приложение Г2) должно приниматься с учетом динамики эффекта и переносимости данного лечения.

Критерии резектабельности рака поджелудочной железы изложены в таблице 2.

Таблица 2. Оценка резектабельности метастатического рака поджелудочной железы[58]

| Статус резектабельности | Артерия | Вена |
|----------------------------------|--|---|
| Резектабельный | Нет контакта с артерией [чревный ствол (ЧС), верхняя <i>брыжеечная артерия</i> (ВБА) или общая печеночная артерия (ОПА)] | Отсутствие контакта опухоли с верхней брыжеечной (ВБВ) или воротной веной (ВВ) или контакт $\leq 180^\circ$ без нарушения контура вены. |
| Погранично резектабельный | <p><u>Головка поджелудочной железы/крючковидный отросток:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Контакт солидной опухоли с ОПА без распространения на ЧС или бифуркацию ОПА, обеспечивающие безопасную и полную резекцию и реконструкцию. • Контакт солидной опухоли с ВБА $\leq 180^\circ$. • Контакт солидной опухоли с атипично расположенными сосудами (например, добавочная правая печеночная артерия, варианты отхождения правой или общей печеночной артерии); при этом наличие и степень контакта с опухолью следует отметить, если он присутствует, так как это может повлиять на план операции. <p><u>Тело/хвост поджелудочной железы:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Контакт солидной опухоли с ЧС $\leq 180^\circ$. | <p>Контакт солидной опухоли с ВБВ или ВВ $>180^\circ$, контакт $\leq 180^\circ$ с неровностью контура вены или тромбозом вены, но с подходящими сосудами проксимальнее и дистальнее места вовлечения, позволяющими выполнить безопасную и полную резекцию и реконструкцию вены.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Контакт солидной опухоли с нижней полой веной (НПВ). |
| Местнораспространенный | <p><u>Головка поджелудочной железы/крючковидный отросток:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Контакт солидной опухоли $>180^\circ$ с ВБА или ЧС. <p><u>Тело/хвост поджелудочной железы:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Контакт солидной опухоли $>180^\circ$ с ВБА или ЧС. • Контакт солидной опухоли с ЧС и вовлечение аорты. | Отсутствие <i>перспектив реконструкции</i> ВБВ/ВВ из-за вовлечения опухоли или окклюзии (из-за опухоли или тромба). |

- Если при операции по поводу рака головки поджелудочной железы у пациента процесс признается нерезектабельным, и есть угроза развития кишечной непроходимости и/или механической желтухи в ближайшие сроки, **рекомендуется**

выполнить формирование обходных анастомозов для профилактики механической желтухи и гастростаза [19,21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- В случае тяжелых сопутствующих заболеваний у пациентов с неметастатическим раком поджелудочной железы, исключающих выполнение оперативного вмешательства, **рекомендуется** проведение паллиативного лекарственного лечения, миниинвазивных процедур (например, чрескожная чреспеченочная холангиостомия ЧЧХС (A16.14.006.002 Чрескожная чреспеченочная холецистостомия, холецистохолангиостомия под контролем ультразвукового исследования), стентирование желчных протоков (общего желчного протока, A16.14.032), стентирование двенадцатиперстной кишки, (A16.15.022 Стентирование при опухолях поджелудочной железы) для купирования симптомов желтухи или высокой тонкокишечной непроходимости, а также симптоматической терапии [19,21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: решение о невозможности хирургического лечения может приниматься только на онкологическом консилиуме с участием врачей-специалистов по проведению различных видов противоопухолевого лечения (хирургического, лекарственного, радиотерапевтического) и приглашением для участия в консилиуме врача-терапевта, врача-анестезиолога-реаниматолога.

- У пациентов с локализацией образования в головке поджелудочной железы **рекомендуется** выполнить (гастро)панкреатодуоденальную резекцию (A16.15.010 Панкреатодуоденальная резекция) [21,49].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарий: стандартный объем лимфодиссекции (A16.06.007 Лимфаденэктомия забрюшинная) предполагает удаление следующих лимфатических узлов: надпилорические и подпилорические лимфатические узлы, лимфоузлы по ходу печеночной артерии и чревного ствола с его ветвями, лимфоузлы вдоль общего желчного протока, лимфоузлы вокруг пузырного протока, ретропанкреатические лимфоузлы, лимфоузлы по нижнему краю головки поджелудочной железы, лимфоузлы по правой

полуокружности верхней брыжеечной артерии, лимфоузлы по верхнему краю головки поджелудочной железы. При отсутствии опухолевой инвазии магистральных сосудов и достаточном опыте врача-хирурга возможно выполнение операции лапароскопическим доступом.

- У пациентов с локализацией карциномы в теле или хвосте поджелудочной железы **рекомендуется** выполнять дистальную субтотальную резекцию поджелудочной железы (A16.15.009.002 Дистальная резекция поджелудочной железы со спленэктомией), включающую удаление тела, хвоста железы, а также селезенки [21,50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарий: *при технической возможности и достаточном опыте врача-онколога возможно выполнение операции лапароскопическим доступом. Рекомендовано удаление следующих групп лимфоузлов: лимфоузлы ворот селезенки, лимфоузлы вдоль селезеночной артерии, лимфоузлы по нижнему краю поджелудочной железы, вдоль общей печенной артерии и чревного ствола, расположенные вдоль левой полуокружности верхней брыжеечной артерии, средние ободочные лимфоузлы вдоль одноименной артерии.*

Операция Appleby (A16.15.009 Резекция поджелудочной железы) возможна только в специализированных клиниках с участием специалистов, имеющих опыт подобных вмешательств, на фоне стабилизации или частичного клинического ответа на предоперационную терапию.

- У пациентов с поражением карциномой всех отделов поджелудочной железы **рекомендуется** выполнить тотальную панкреатэктомию (A16.15.011 Тотальная дуоденопанкреатэктомия) для увеличения выживаемости пациентов [21,59].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

- Пациентам с раком поджелудочной железы при отсутствии медицинских противопоказаний при хирургическом вмешательстве **рекомендуется** профилактика инфекционных осложнений противомикробными препаратами системного действия [60].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарий: выбор противомикробных препаратов системного действия лечащий врач должен определять для каждого пациента индивидуально с учетом его особенностей

- Пациентам с раком поджелудочной железы после хирургического вмешательства при отсутствии медицинских противопоказаний **рекомендуется** заместительная ферментативная терапия, а также контроль и коррекция глюкозы крови[61–63]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарий: частота ферментативной недостаточности составляет 36-100% после резекции поджелудочной железы. Терапия ферментативной недостаточности рекомендуется всем пациентам после операции при отсутствии противопоказаний и должна быть направлена на ее коррекцию даже при отсутствии лабораторного подтверждения диагноза. Стартовая доза заместительной ферментативной терапии (ЗФТ) включает 40000-50000 Ед панкреатина** во время приема пищи и 25000 Ед во время перекусов. В дальнейшем доза препарата может быть изменена в индивидуальном порядке. Чаще всего необходимая доза липазы после тотальной панкреатэктомии (A16.15.011 Тотальная дуоденопанкреатэктомия) существенно выше указанной начальной дозы. Более подробная информация по ЗФТ представлена в разделе 3.3.

Вторичное нарушение метаболизма глюкозы на фоне рака поджелудочной железы получило название панкреатогенного сахарного диабета (3с типа). Данное осложнение ассоциировано с риском прогрессирования, неблагоприятным прогнозом, увеличивает риски токсичности лекарственного лечения и требует коррекции у врача-эндокринолога.

3.2 Консервативное лечение

3.2.1. Периоперационная и адъювантная терапия

- У пациентов с раком поджелудочной железы рекомендуется проведение противоопухолевой лекарственной терапии в соответствии с общими принципами, изложенными в «Практических рекомендациях по общим вопросам проведения противоопухолевой лекарственной терапии» Российского общества клинической онкологии [13].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- У пациентов с погранично резектабельным раком поджелудочной железы ($T_{3-4}N_{0-1}M_0$) **рекомендуется** проведение предоперационной химиотерапии с последующей оценкой результатов; при отсутствии отрицательной динамики рекомендуется выполнение операции [64].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: основным методом предоперационной терапии является химиотерапия. Режимы химиотерапии аналогичны изложенным для лечения метастатического рака (таблица 4). Предпочтительными режимами (при отсутствии противопоказаний) являются FOLFIRINOX или комбинации #гемцитабина** и #паклитаксел+альбумина. При наличии у пациентов мутаций в генах BRCA или PALB2, оптимальным является применение комбинации FOLFIRINOX или комбинации #гемцитабина** с соединениями платины. При выборе режима химиотерапии следует учитывать следующие данные: общее состояние пациента, возраст, наличие осложнений опухолевого процесса и серьезных сопутствующих заболеваний. Длительность предоперационной химиотерапии составляет 12-18 недель.

- Пациентам старше 70 лет рекомендовано проведение комплексной гериатрической оценки (muscarg.org) для понимания рисков развития осложнений 3-5 степени при применении комбинаций препаратов и необходимости коррекции доз препаратов, что позволит повысить качество жизни данных пациентов и преемственность проводимого лечения[65].

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - 1)

- У пациентов с нерезектабельным раком поджелудочной железы ($T_{3-4}N_{0-1}M_0$) **рекомендуется** проведение индукционной терапии с последующей повторной оценкой резектабельности [64,66–68].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарий: основным методом индукционной терапии является химиотерапия. Режимы химиотерапии аналогичны изложенным для лечения метастатического рака (таблица 4). Предпочтительными режимами (при отсутствии противопоказаний) являются FOLFIRINOX или комбинации #гемцитабина** и #паклитаксел+альбумина. При наличии у

пациентов мутаций в генах BRCA или PALB2, оптимальным является применение комбинации FOLFIRINOX или комбинации #гемцитабина** с соединениями платины. При выборе режима химиотерапии следует учитывать следующие данные: общее состояние пациента, возраст, наличие осложнений опухолевого процесса и серьезных сопутствующих заболеваний.

Длительность индукционной химиотерапии составляет от 12 до 24 недель. В случае сохранения нерезектабельного процесса и отсутствия нарастания эффекта после окончания индукционной химиотерапии рекомендуется продолжение ранее начатого режима химиотерапии (при его хорошей переносимости) либо проведение поддерживающей химиотерапии (например, монотерапии #фторурацилом**/#капецитабином**, если до этого пациент получал FOLFIRINOX). Доказательств преимущества одного из этих подходов нет.

Рекомендуемая суммарная продолжительность химиотерапии с учетом индукционного и поддерживающего этапов должна составлять не менее 6 месяцев. Применение химиотерапии более 6 месяцев (например, до прогрессирования опухоли) также является оправданной опцией ввиду отсутствия клинических исследований, посвященных вопросу оптимальной длительности химиотерапии в этой группе пациентов. Решение о продолжении химиотерапии до прогрессирования по критериям RECIST 1.1 (см. приложение Г2) должно приниматься с учетом динамики эффекта и переносимости данного лечения.

Роль лучевой терапии в рамках индукционной терапии рака поджелудочной железы окончательно не определена. Опубликованные рандомизированные исследования не поддерживают ее использование как при погранично резектабельном (исследование ALIANCE A021501, ESPAC5f), так и при нерезектабельном раке (исследования LAP 07, CONCKO 007). На настоящий момент применение лучевой терапии по данным показаниям не рекомендуется вне рамок клинических исследований [57,69–71].

- После удаления карциномы поджелудочной железы I–III стадий (T₁₋₃N₀₋₁M₀) всем пациентам с раком поджелудочной железы при отсутствии противопоказаний **рекомендуется** начать в течение 3 месяцев адъювантную химиотерапию для достижения ремиссии [72].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарий: лечение должно быть начато в течение 3 месяцев после операции, оптимально - в промежутке между 4 и 8 неделями после операции. Если состояние пациента после операции не позволяет начать ХТ в течение 3 мес., более позднее начало адъювантной терапии все же целесообразно, хотя и менее эффективно [73]. В случае выполнения хирургического лечения без предоперационной химиотерапии длительность адъювантной химиотерапии составляет 6 месяцев [74].

Перед началом химиотерапии целесообразно выполнить обследование (оценка грудной и брюшной полостей с в/в контрастированием, а также СА 19-9), чтобы убедиться в отсутствии прогрессирования заболевания. Наиболее предпочтительным режимом адъювантной химиотерапии является режим mFOLFIRINOX, при противопоказаниях к его применению – комбинация GEMCAP, а при невозможности ее применения – монотерапия #гемцитабином** или #фторурацилом**/#капецитабином** (таблица 3) [72,74–76].

Таблица 3. Режимы адъювантной химиотерапии при раке поджелудочной железы

| Показания | Режим химиотерапии |
|--------------------------------|--|
| Оптимальный объем химиотерапии | mFOLFIRINOX ^{1,2,4} [77]: #оксалиплатин** 85 мг/м ² в/в 120 мин., #ириротекан** 150 мг/м ² в/в 90 мин., # кальция фолинат ** 400 мг/м ² в/в 120 мин., #фторурацил** 2400 мг/м ² в/в инфузия в течение 46 часов, каждые 2 нед., всего 12 циклов |
| | GEMCAP ³ [75]: #гемцитабин** 1000 мг/м ² в/в капельно 30 мин. в 1-й, 8-й и 15-й дни + #капецитабин** 1660 мг/м ² внутрь ежедневно с 1-го по 21-й день каждые 4 нед., всего 6 циклов |
| Минимальный объем химиотерапии | 1) #Гемцитабин** 1000 мг/м ² в/в капельно 30 мин. в 1-й, 8-й и 15-й дни каждые 4 нед., всего 6 циклов [78] или 2) #Капецитабин** 2000-2500 мг/м ² /сут. внутрь с 1-го по 14-й день каждые 3 нед., всего 8 циклов [79,80] или 3) #фторурацил** 425 мг/м ² в/в болюс + # кальция фолинат** 20 мг/м ² в/в болюс с 1-го по 5-й дни каждые 4 нед., всего 6 циклов ⁴ [79] |

¹ mFOLFIRINOX обладает наибольшей эффективностью, но рекомендуется только пациентам с ECOG 0-1 (приложение Г1), без серьезных осложнений хирургического лечения и сопутствующих заболеваний. С целью профилактики фебрильной нейтропении при применении режима mFOLFIRINOX возможно назначение первичной профилактики нейтропении филграстимом** в дозе 5 мкг/кг п/к через 24 часа после завершения химиотерапии до восстановления показателей нейтрофилов или пэгфилграстимом** – 6 мг п/к однократно, или эмпэгфилграстимом** – 7,5 мг п/к однократно через 24 часа после окончания каждого курса химиотерапии. Альтернативно допустима вторичная профилактика нейтропении, учитывая, что нейтропения не всегда является дозолимитирующей токсичностью и в ряде случаев более целесообразна редукция доз препаратов [58,81].

² Несмотря на исходно сниженные дозы mFOLFIRINOX в адъювантной терапии, высокая токсичность режима у ослабленных пациентов после хирургического лечения в ряде случаев требует исходной модификации режима или снижения доз в процессе лечения при развитии непереносимой токсичности. Минимальными дозами препаратов являются для ириротекана - 120 мг/м², для оксалиплатина – 60 мг/м², для

фторурацила - 1800 мг/м². Модификация фолината кальция для целей снижения токсичности не предусмотрена.

³ У пациентов, которым невозможно проведение адъювантной химиотерапии mFOLFIRINOX, предпочтительным режимом является GEMCAP.

⁴ В случае дефектуры фолината кальция возможно уменьшение дозы этого препарата в режимах с инфузионным или струйным введением фторурацила до фиксированной дозы 50 мг в сутки или вовсе исключить из лечения без значимого влияния на эффективность и переносимость лечения.

При положительных краях резекции (R1) режимы химиотерапии остаются теми же, однако польза режима GEMCAP при R1-статусе сомнительна.

Роль адъювантной лучевой терапии в настоящее время изучается в проспективных рандомизированных исследованиях. Ее рутинное применение НЕ рекомендуется даже при положительных краях резекции (R1) или при подтвержденных метастазах в регионарных лимфоузлах (pN1-2).

- **Рекомендуется** проводить химиотерапию у пациентов с неметастатическим раком поджелудочной железы общей длительностью не менее 6 месяцев [74].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарий: в случае применения предоперационной химиотерапии длительностью 6 месяцев с последующим хирургическим лечением, после операции рекомендовано динамическое наблюдение без адъювантной терапии. Если длительность предоперационной химиотерапии была меньше 6 месяцев, рекомендовано применение адъювантной химиотерапии таким образом, чтобы общая продолжительность химиотерапии составила 6 месяцев. В этом случае рекомендуется проводить адъювантный этап химиотерапии с использованием тех же противоопухолевых препаратов, которые были использованы перед операцией. Однако, учитывая более высокий риск непереносимой токсичности после операции по сравнению с предоперационным этапом, следует адаптировать дозы препаратов из предоперационного режима в соответствии с состоянием пациента после операции.

Неудовлетворительная переносимость химиотерапии может быть основанием для преждевременного прекращения терапии.

3.2.2. Терапия метастатического рака поджелудочной железы

- У пациентов с метастатическим раком поджелудочной железы **рекомендуется** применение системной химиотерапии с целью контроля симптомов заболевания и увеличения продолжительности жизни [82–85].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарий: рекомендуемые режимы химиотерапии I линии при раке поджелудочной железы суммированы в таблице 4. При применении любого режима химиотерапии рекомендуется продолжение лечения до прогрессирования по критериям RECIST 1.1 (см. приложение Г2) или до неприемлемой токсичности, которая сохраняется, несмотря на редукции доз препаратов.

Таблица 4. Химиотерапия I линии рака поджелудочной железы

| Режим химиотерапии (лечение до прогрессирования/неприемлемой токсичности) | Критерии отбора пациентов |
|---|---|
| <i>FOLFIRINOX</i> ^{1,2} [86] (#оксалиплатин** 85 мг/м ² в/в 120 мин, #иринотекан** 180 мг/м ² в/в 90 мин, #кальция фолиат** 400 мг/м ² в/в 120 мин, #фторурацил** 400 мг/м ² в/в болюс, #фторурацил** 2400 мг/м ² в/в инфузия в течение 46 часов, интервал между циклами 14 дней); | <ul style="list-style-type: none"> Состояние по шкале ECOG 0-1 (приложение Г1); Общий билирубин <1,5 x верхняя граница нормы; Отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний; Возможность организации центрального венозного доступа; Возможность проведения двухсуточной инфузии #фторурацила** с помощью инфузомата с солнцезащитной капельной системой / инфузионной помпы; Возможность госпитализации в профильное учреждение при возникновении жизнеугрожающих осложнений |
| #Паклитаксел+альбумин 125 мг/м ² в/в капельно 30 минут + #гемцитабин** 1000 мг/м ² в/в капельно 30 минут в 1,8,15 дни 28-дневного цикла [85] | <ul style="list-style-type: none"> Состояние по шкале ECOG 0-2 (приложение Г1); Общий билирубин <1,5 x верхняя граница нормы; Отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний; Возможность госпитализации в профильное учреждение при возникновении жизнеугрожающих осложнений. |
| #Гемцитабин** 1000 мг/м ² в/в капельно 1, 8 дни + #цисплатин** 50-75 мг/м ² в/в капельно 1 день 21-дневного курса [87] или #Гемцитабин** 1000 мг/м ² в/в капельно + #Оксалиплатин** 100 мг/м ² в/в капельно 120 минут каждые 2 недели[88]. | <ul style="list-style-type: none"> Состояние по шкале ECOG 0-2 (приложение Г1); Общий билирубин <1,5 x верхняя граница нормы; Отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний; Наличие патогенной герминальной или биаллельной соматической мутации BRCA или PALB2 |

| | |
|--|---|
| Гемцитабин** 1000 мг/м ² в/в капельно 30 минут 1 раз в неделю в течение 7 недель с последующим недельным перерывом, далее 1,8,15 дни 28-дневного курса [83] | <ul style="list-style-type: none"> • Состояние по шкале ECOG 2 (приложение Г1); • Общий билирубин <3 x верхняя граница нормы; • Противопоказания к вышеперечисленным режимам |
| #Капецитабин** 2000-2500 мг/ м ² внутрь в 1-14-ый дни 21-дневного курса[80,89,90] | <ul style="list-style-type: none"> • Состояние по шкале ECOG 2 балла; • Общий билирубин <3 ВГН; • Противопоказания к вышеперечисленным режимам, включая монотерапию гемцитабином. |
| Олапариб** 300 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно[91] | <ul style="list-style-type: none"> • Состояние по шкале ECOG 0–2 балла; • • Общий билирубин < 1,5 ВГН; • Наличие патогенной герминальной или биаллельной соматической мутации BRCA; • Отсутствие прогрессирования после не менее 16 недель терапии с включением производных платины. |

¹ С целью профилактики фебрильной нейтропении при применении режима FOLFIRINOX возможно назначение первичной профилактики нейтропении филграстимом** в дозе 5 мкг/кг п/к через 24 часа после завершения химиотерапии до восстановления показателей нейтрофилов или пэгфилграстимом** – 6 мг п/к однократно, или эмпэгфилграстимом** – 7,5 мг п/к однократно через 24 часа после окончания каждого курса химиотерапии. Альтернативно допустима вторичная профилактика нейтропении, учитывая, что нейтропения не всегда является дозозамещающей токсичностью[58,81].

² В случае дефектуры фолината кальция возможно уменьшение дозы этого препарата в режимах с инфузионным или струйным введением фторурацила до фиксированной дозы 50 мг в сутки или вовсе исключить из лечения без значимого влияния на эффективность и переносимость лечения.

Решение, какой режим предпочесть при метастатическом раке поджелудочной железы, зависит, в первую очередь, от состояния пациента. В случае удовлетворительного общего состояния ECOG 0-1 (Приложение Г1), нормальных показателей функции печени и почек, отсутствии серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний, рекомендуется применение режимов FOLFIRINOX или #гемцитабин** + #паклитаксел+альбумин. Отдельным пациентам, имеющим значительное распространение опухолевого процесса и связанные с этим симптомы (общее состояние по шкале ECOG 2 балла), может быть рекомендована комбинация #гемцитабина** и #паклитаксел+альбумина, если ожидается, что в случае достижения противоопухолевого эффекта симптомы болезни могут регрессировать [82,85,86].

В случае неудовлетворения вышеперечисленным критериям рекомендуется монокимиотерапия гемцитабином**[83]. Пациентам в тяжелом состоянии проведение химиотерапии не рекомендуется; в этом случае следует проводить только симптоматическую терапию [19].

Комбинация гемцитабина** и эрлотиниба** не рекомендуется для применения при раке поджелудочной железы по причине клинически незначимого увеличения продолжительности жизни в неотобранной популяции при существенно большей токсичности [82,92].

Добавление фторпиримидинов к гемцитабину** не увеличивает выживаемость при местнораспространенном и метастатическом раке и не рекомендуется к практическому применению.

Добавление препаратов платины к гемцитабину** не увеличивает выживаемость при местнораспространенном и метастатическом раке и не рекомендуется к практическому применению при отсутствии мутаций BRCA или PALB2.

Значительная токсичность режима FOLFIRINOX обосновывает изначальную модификацию данного режима, которая может включать один или несколько нижеперечисленных вариантов[82]:

- первичная профилактика нейтропении колониестимулирующим фактором;
- редукция дозы болюсного (до 320 мг/м² или полная отмена) и инфузионного (до 2000 мг/м²) введения #фторурацила**;
- редукция дозы #иринотекана** (до 150 мг/м²);
- редукция дозы #оксалиплатина** (до 65 мг/м²).

Также после 8 курсов химиотерапии FOLFIRINOX возможен переход на поддерживающую терапию #фторурацилом**/#капецитабином** или режим FOLFIRI до прогрессирования. В этом случае после прогрессирования следует рассмотреть реиндукцию режима FOLFIRINOX как одну из опций терапии второй линии[93].

- У пациентов с метастатическим раком поджелудочной железы и патогенными герминальными мутациями в генах *BRCA* в случае отсутствия прогрессирования после проведения не менее 16 недель платиносодержащей химиотерапии I линии рекомендуется рассмотреть либо продолжение химиотерапии (в том числе в виде поддерживающей химиотерапии), либо переход на поддерживающую терапию олапарибом** до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности [91].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарий: проведенное рандомизированное исследование продемонстрировало преимущество в отношении времени без прогрессирования при

применении поддерживающей терапии олапарибом** в таблетках в дозе 300 мг 2 раза в сутки длительностью до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности при сравнении с плацебо у пациентов с метастатическим раком поджелудочной железы и патогенными герминальными мутациями в генах BRCA в случае отсутствия прогрессирования после проведения не менее 16 недель платиносодержащей химиотерапии I линии. Допустим более поздний переход на поддерживающую терапию олапарибом, в том числе при сохранении эффекта или стабилизации на фоне поддерживающей химиотерапии фторпиримидинами или FOLFIRI. Лечение олапарибом должно быть начато не позже 8 недель от даты последнего курса химиотерапии. На настоящий момент времени олапариб** не продемонстрировал увеличения продолжительности жизни при сравнении с поддерживающей терапией плацебо [91].

Использование олапариба** не в поддерживающей терапии, а в качестве самостоятельного лечения не рекомендуется ввиду низкой клинической эффективности.

- При прогрессировании после адъювантной химиотерапии и/или химиотерапии первой линии всем пациентам с раком поджелудочной железы в удовлетворительном состоянии **рекомендуется** проведение химиотерапии второй линии с целью контроля симптомов заболевания и увеличения продолжительности жизни [94,95].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарий: Химиотерапия II линии может быть рекомендована пациентам в удовлетворительном состоянии (статус ECOG 0-1) и отдельным пациентам в состоянии средней тяжести (статус ECOG 2) (Приложение Г1), связанном с распространением опухолевого процесса, если эффект химиотерапии позволяет рассчитывать на улучшение общего состояния. Пациентам в тяжелом общем состоянии (статус ECOG 3-4) рекомендуется только симптоматическое лечение. В случае, если прогрессирование развилось более чем через 6 месяцев после прекращения предыдущей химиотерапии, целесообразно возобновление той же химиотерапии. В противном случае рекомендуется начать химиотерапию другими препаратами. Однако при исчерпанности других опций лекарственного лечения реинтродукция ранее использованных противоопухолевых препаратов может быть использована, если ранее не было зарегистрировано прогрессирования заболевания на фоне данной терапии или при первой оценке эффекта

после ее завершения. Рекомендуемые режимы химиотерапии II линии при раке поджелудочной железы суммированы в таблице 5[89,96–99].

Таблица 5. Химиотерапия II линии рака поджелудочной железы

| <i>Режим химиотерапии (лечение до прогрессирования/неприемлемой токсичности)</i> | <i>Критерии отбора пациентов</i> |
|---|--|
| <i>#Паклитаксел+альбумин 100-125 мг/м² в/в капельно 30 минут + #гемцитабин** 750-1000 мг/м² в/в капельно 30 минут в 1,8,15 дни 28-дневного цикла [100]</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Ранее не использовался гемцитабин** и паклитаксел+альбумин; • Состояние по шкале ECOG 0-1 (приложение Г1); • Общий билирубин <1,5 x верхняя граница нормы; • Отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний; • Возможность госпитализации в профильное учреждение при возникновении жизнеугрожающих осложнений. |
| <i>#Гемцитабин** 1000 мг/м² в/в капельно 1, 8, 15 дни + #цисплатин** 50 мг/м² в/в капельно 1, 15 дни 28-дневного курса [101] или #Гемцитабин** 1000 мг/м² в/в капельно + #Оксалиплатин** 85-100 мг/м² в/в капельно каждые 2 недели [102,103]</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Ранее не использовался гемцитабин** и соединение платины; • Состояние по шкале ECOG 0-2 (приложение Г1); • Общий билирубин <1,5 x верхняя граница нормы; • Отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний; • Наличие герминальной или соматической мутации BRCA или PALB2 |
| <i>#Гемцитабин** 1000 мг/м² в/в капельно 30 минут (возможна редукция дозы до 750 мг/м²) 1,8,15 дни 28-дневного курса [104,105]</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Ранее не использовался гемцитабин**; • Состояние по шкале ECOG 1-2 (приложение Г1); • Общий билирубин <3 x верхняя граница нормы. |
| <i>mFOLFIRINOX[106,107] (#оксалиплатин** 60-85 мг/м² в/в 120 мин, #иринотекан** 120-180 мг/м² в/в 90 мин, #кальция фолиат** 400 мг/м² в/в 120 мин, #фторурацил** 2000-2400 мг/м² в/в инфузия в течение 46 часов, интервал между циклами 14 дней)¹;</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Ранее использовался гемцитабин**; • Состояние по шкале ECOG 0-1 (приложение Г1); • Общий билирубин <1,5 x верхняя граница нормы; • Отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний; • Возможность организации центрального венозного доступа; • Возможность проведения двухсуточной инфузии фторурацила с помощью инфузомата с солнцезащитной капельной системой / инфузионной помпы; |

| | |
|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Возможность госпитализации в профильное учреждение при возникновении жизнеугрожающих осложнений.</i> |
| <p><i>FOLFOX[108] (#оксалиплатин** 85 мг/м² в/в 120 мин, #кальция фолинат** 400 мг/м² в/в 120 мин, #фторурацил** 400 мг/м² в/в болюс, #фторурацил** 2400 мг/м² в/в инфузия в течение 46 часов, интервал между циклами 14 дней);</i></p> <p><i>XELOX [109] (#оксалиплатин** 130 мг/м² в/в 120 мин в день 1, #капецитабин** 2000 мг/м² в сутки внутрь 1-14 дни 21-дневного цикла);</i></p> <p><i>FOLFIRI.3 [110,111, р. 3] (#иринотекан** 70-90 мг/м² в/в 60 мин в день 1, #кальция фолинат** 400 мг/м² в/в 120 мин в день 1, #фторурацил** 2000 мг/м² в/в инфузия в течение 46 часов, #иринотекан** 70-90 мг/м² в/в 60 мин в день 3 после окончания инфузии #фторурацила**, интервал между циклами 14 дней);</i></p> <p><i>CAPRI [112] (#иринотекан** 200 мг/м² в/в 90 мин в день 1, #капецитабин** 1600-2000 мг/м² внутрь 1-14 дни 21-дневного цикла).</i></p> <p><i>OFF [113] (#оксалиплатин** 85 мг/м² в/в 120 мин. в 8, 22 дни, #кальция фолинат** 200 мг/м² в/в 30 мин. в 1,8,15,22 дни, #фторурацил** 2000 мг/м² в/в инфузия в течение 24 часов в 1,8,15,22 дни 43-дневного цикла¹</i></p> | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Ранее использовался гемцитабин**;</i> • <i>Состояние по шкале ECOG 0-1 (приложение Г1);</i> • <i>Общий билирубин <1,5 x верхняя граница нормы;</i> • <i>Отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний.</i> |
| <p><i>Пембролизумаб** 200 мг в/в 30 мин. 1 раз в 3 недели [45,114];</i></p> <p><i>;</i></p> | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Состояние по шкале ECOG 0-2 (приложение Г1);</i> • <i>Микросателитная нестабильность в опухоли (MSI) или дефицит системы репарации неспаренных оснований (dMMR).</i> |
| <p><i>#Капецитабин** 2500 мг/м² (возможна редукция дозы до 2000 мг/м²) в сутки внутрь 1-14 дни 21-дневного цикла[119,120];</i></p> <p><i>#фторурацил** 375-425 мг/м² в/в болюс + #кальция фолинат** 20 мг/м² в/в болюс 1-5 дни 28-дневного цикла [121,122].</i></p> | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Ранее использовался #гемцитабин**;</i> • <i>Состояние по шкале ECOG 2 (приложение Г1);</i> • <i>Общий билирубин <3 x верхняя граница нормы.</i> |

¹ В случае дефектуры фолината кальция возможно уменьшение дозы этого препарата в режимах с инфузионным или струйным введением фторурацила до фиксированной дозы 50 мг в сутки или вовсе исключить из лечения без значимого влияния на эффективность и переносимость лечения.

В случае кахексии целесообразно назначение #мегестрола ацетата [141,142] в дозе 320-480 мг внутрь 1 раз в сутки и (или) оланзапина в дозе 2,5 мг в сутки внутрь с продолжительностью, определяемой индивидуально. Данных, поддерживающих применение химиотерапии III линии, не существует. Решение о применении химиотерапии III линии принимается индивидуально.

В случае выявления редких молекулярных нарушений, например, мутации BRAF, EGFR, транслокации ALK, NTRK, ROS1, гиперэкспрессии/амплификации HER2/neu при отсутствии мутаций в гене KRAS возможно применение персонализированной терапии во второй и более линии лечения, направленной на ингибирование данных сигнальных путей.

- Пациентам с изолированным локорегионарным рецидивом после хирургического лечения, а также продолженным ростом первичной нерезектабельной опухоли после химиотерапии при отсутствии отдаленных метастазов рекомендуется рассмотреть либо хирургическое лечение (в объеме резекции поджелудочной железы или экстирпации культи), либо проведение химиолучевой терапии, либо проведение 3-4 месяцев химиотерапии с последующим проведением стереотаксической лучевой терапии[143,144].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: целесообразно проведение химиолучевой терапии или 3-4 месяцев химиотерапии с последующим проведением стереотаксической лучевой терапии (A07.14.001.003 Дистанционная лучевая терапия опухолей поджелудочной железы стереотаксическим методом пучками нейтронов, протонов и тяжелых ионов, A07.30.009.001 Конформная дистанционная лучевая терапия, в том числе IMRT, IGRT, ViMAT, стереотаксическая) . Облучение проводится до СОД 54,4 Гр за 28 фракций в сочетании с #капецитабином** в дозе 830 мг / м² 2 раза в сутки внутрь ежедневно в дни лучевой терапии. В случае применения стереотаксической лучевой терапии рекомендуется использовать 3 фракции до СОД 30–45 Гр или 5 фракций до СОД 25–45 Гр. В объем облучения включается первичная опухоль с вовлеченными лимфатическими узлами или рецидив опухоли.

3.3 Коррекция осложнений опухолевого процесса и противоопухолевого лечения

- Выполнение билиодигестивной операции (A16.14.006.002 Чрескожная чреспеченочная холецистостомия, холецистохолангиостомия под контролем ультразвукового исследования, A16.14.032 Стентирование желчных протоков) пациентам с механической желтухой **рекомендуется** в качестве первого этапа для подготовки к радикальной операции при наличии осложнений холестаза, например, при активном холангите, уровне общего билирубина более 250 мкмоль/л, а также при невозможности срочного (5-7 дней) выполнения хирургического лечения [99,145].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: пациенты с механической желтухой нуждаются в выполнении билиодигестивных вмешательств (A16.14.006.002 Чрескожная чреспеченочная холецистостомия, холецистохолангиостомия под контролем ультразвукового исследования, A16.14.032 Стентирование желчных протоков) , если планируется начало лечения с консервативного этапа. Гипербилирубинемия существенно не повышает риск серьезных послеоперационных осложнений, а желчеразгрузочные операции значительно и часто необоснованно отдаляют радикальное хирургическое лечение. Рекомендуется выполнение миниинвазивного желчеотведения (антеградным (чрескожные чреспеченочные вмешательства, A16.14.006.002 Чрескожная чреспеченочная холецистостомия, холецистохолангиостомия под контролем ультразвукового исследования) или ретроградным (эндоскопические вмешательства, A16.14.032 Стентирование желчных протоков) доступом. Открытые билиодигестивные вмешательства (A16.14.027 Наложение гепатодуоденоанастомоза) показаны только в случае неэффективности либо невозможности проведения миниинвазивного желчеотведения, следует применить такие виды обходных анастомозов, которые могли бы быть использованы в ходе реконструкции при выполнении радикальной операции на втором этапе (например, формирование гепатикозэнтероанастомоза; использование «длинной» петли кишки; проведение петли тощей кишки впередибодочно и т.д.)

- Пациентам с механической желтухой **рекомендуется** выполнение билиодигестивных вмешательств (A16.14.006.002 Чрескожная чреспеченочная холецистостомия, холецистохолангиостомия под контролем ультразвукового исследования, A16.14.032 Стентирование желчных протоков) для желчеотведения, если планируется начало лечения с консервативной терапии [146].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарий: рекомендуется выполнение миниинвазивного желчеотведения (антеградным (чрескожные чреспеченочные вмешательства, A16.14.006.002 Чрескожная чреспеченочная холецистостомия, холецистохолангиостомия под контролем ультразвукового исследования) или ретроградным (эндоскопические вмешательства, A16.14.032) доступом. В случае стентирования (A16.14.032 Стентирование желчных протоков) следует отдать предпочтение металлическим саморасширяющимся стентам. Пластиковые стенты несут повышенные риски миграции и обструкции, что повышает риски жизнеугрожающих осложнений, особенно на фоне химиотерапии. Их применение возможно при ожидаемой продолжительности жизни менее 3 месяцев. Выполнение открытых билиодигестивных вмешательств (A16.14.022 Наложение гепатикоеюноанастомоза) показано только в случае неэффективности либо невозможности проведения миниинвазивного желчеотведения.

- Пациентам с непроходимостью выходного отдела желудка или двенадцатиперстной кишки, вызванной сдавлением и/или инфильтрацией опухолью пилорического отдела желудка или двенадцатиперстной кишки, **рекомендуется** неотложное разрешение данного осложнения в виде стентирования (A16.15.022 Стентирование при опухолях поджелудочной железы) или формирования обходных анастомозов (A16.17.017) Формирование обходного анастомоза тонкой кишки, если планируется начало лечения с консервативного этапа [146,147].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

- Пациентам с выраженным болевым синдромом и невозможности выполнения радикальной операции **рекомендуется** назначение адекватных анальгетиков, выполнение блокады чревного сплетения (A22.24.004 Радиочастотная абляция периферических нервов, сплетений, вегетативных ганглиев) или паллиативной лучевой терапии (A07.14.001.003 Дистанционная лучевая терапия опухолей поджелудочной железы стереотаксическим методом пучками нейтронов, протонов и тяжелых ионов, A07.30.009 Конформная дистанционная лучевая терапия) с целью уменьшения выраженности болей [12,21,148–150].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: блокада чревного сплетения (A22.24.004 Радиочастотная абляция периферических нервов, сплетений, вегетативных ганглиев) выполняется чрескожно или эндоскопически. В качестве альтернативы с обезболивающей целью может быть применена лучевая терапия (A07.14.001.003 Дистанционная лучевая терапия опухолей поджелудочной железы стереотаксическим методом пучками нейтронов, протонов и тяжелых ионов, A07.30.009 Конформная дистанционная лучевая терапия). Возможно проведение курса стереотаксической лучевой терапии (РОД 5 - 6 Гр, 5 раз в неделю, СОД 25 – 30 Гр, в зависимости от объема облучения окружающих критических органов, с учетом их толерантности, A07.14.001.003 Дистанционная лучевая терапия опухолей поджелудочной железы стереотаксическим методом пучками нейтронов, протонов и тяжелых ионов) или курса конформной лучевой терапии (A07.30.009 Конформная дистанционная лучевая терапия) в режиме гипофракционирования (РОД 3 - 4 Гр, 5 раз в неделю, СОД 30 – 28 Гр соответственно). Процедура верификации рассчитанного лечебного плана пациента должна предшествовать началу курса облучения при использовании методик лучевой терапии с модуляцией интенсивности (IMRT) или ротационном облучении (RapidArc). Пациент также должен получать те анальгетики, которые обеспечивают стойкое купирование болевого синдрома.

- **Рекомендуется** обсуждение с пациентами, прооперированными по поводу рака поджелудочной железы, а также имеющими нерезектабельный процесс, заместительную ферментативную терапию, направленную на коррекцию экзокринной недостаточности поджелудочной железы[61–63].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарий: большинство пациентов имеют признаки алиментарной недостаточности, выражающейся в виде существенного снижения массы тела, кахексии, саркопении. Одной из причин данного осложнения, которая должна быть скорректирована, является экзокринная недостаточность функции поджелудочной железы. Частота ферментативной недостаточности по данным метаанализа составляет 44% у пациентов с нерезецированной поджелудочной железой и 36-100% после операции[63]. Клиническая картина ферментативной недостаточности не обладает специфическими симптомами и включает похудание, диарею, боли/дискомфорт в животе, анемию, электролитные нарушения и др. Диагностика ферментативной недостаточности не всегда дает точный результат. Прямой метод в виде оценки поступления панкреатического сока в

двенадцатиперстную кишку является инвазивным и трудозатратным, ввиду чего редко используется в практике. Используются непрямые тесты, например, тест на уровень фекальной эластазы 1 (A09.19.010 Определение активности панкреатической эластазы-1 в кале) и измерение биохимических маркеров (напр., альбумин (A09.05.011 Исследование уровня альбумина в крови), пре-альбумин, магний (A09.05.127 Исследование уровня общего магния в сыворотке крови), ретинол-связывающие белки, витамины А, D (A09.05.221 Исследование уровня 1,25-ОН витамина Д в крови), E)[62]. Измерение коэффициента абсорбции жира в стуле и радиоизотопный дыхательный тест не доступны для рутинного исследования. Тест на фекальную эластазу-1 (A09.19.010 Определение активности панкреатической эластазы-1 в кале) используется только для подтверждения диагноза ферментной недостаточности, но не подходит для оценки ее динамики на фоне ФЗТ.

Терапия ферментативной недостаточности показана всем пациентам после операции или в отсутствие резекции поджелудочной железы при наличии клиники ферментативной недостаточности и должна быть направлена на ее коррекцию даже при отсутствии лабораторного подтверждения диагноза. Стартовая доза заместительной ферментативной терапии (ЗФТ) включает 40000-50000 Ед панкреатина** во время приема пищи и 25000 Ед во время перекусов. В дальнейшем доза препарата может быть изменена в индивидуальном порядке. Чаще всего необходимая доза панкреатина** после тотальной панкреатэктомии существенно выше указанной начальной дозы. Данные метаанализа указывают на ухудшение общего прогноза пациентов при отказе от ЗФТ[63].

- У пациентов с раком поджелудочной железы при выявлении гипергликемии рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога для коррекции уровня глюкозы крови[151]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: вторичное нарушение метаболизма глюкозы на фоне рака поджелудочной железы получила название панкреатогенного сахарного диабета (3с типа). Данное осложнение ассоциировано с риском прогрессирования, плохим прогнозом, увеличивает риски токсичности лекарственного лечения и требует коррекции у врача-эндокринолога[151].

- При лечении асцита у пациентов **рекомендуется** выполнение лапароцентеза (А16.30.007 Дренаж перитонеальный) и применение диуретиков с целью контроля симптомов данного осложнения [152,153].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- У пациентов с раком поджелудочной железы рекомендуется проведение поддерживающей и симптоматической терапии с целью улучшения качества жизни и переносимости противоопухолевого лечения [154].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий:

Принципы лечения и профилактики тошноты и рвоты у пациентов с раком поджелудочной железы соответствуют принципам, изложенным в рекомендациях «Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных.» [155].

Принципы лечения и профилактики костных осложнений у пациентов с раком поджелудочной железы соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Использование остеомодифицирующих агентов для профилактики и лечения патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях» [156].

Принципы профилактики и лечения инфекционных осложнений и фебрильной нейтропении у пациентов раком поджелудочной железы соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Практические рекомендации по диагностике и лечению фебрильной нейтропении» [157].

Принципы профилактики и лечения гепатотоксичности у пациентов раком поджелудочной железы соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Клинические рекомендации по коррекции гепа-тотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией» [158].

Принципы профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений у пациентов раком поджелудочной железы соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии» [159].

Принципы профилактики и лечения кожных осложнений у пациентов раком поджелудочной железы соответствуют принципам, изложенным в методических

рекомендациях «Практические рекомендации по лекарственному лечению дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию» [160].

Принципы нутритивной поддержки у пациентов раком поджелудочной железы соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных» [161].

Принципы профилактики и лечения нефротоксичности у пациентов раком поджелудочной железы соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Практические рекомендации по коррекции нефротоксичности противоопухолевых препаратов» [162].

Принципы профилактики и лечения тромбозмболических осложнений у пациентов раком поджелудочной железы соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбозмболических осложнений у онкологических больных» [163].

Принципы профилактики и лечения последствий экстравазации лекарственных препаратов у пациентов раком поджелудочной железы соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Рекомендации по лечению последствий экстравазации противоопухолевых препаратов» [164].

Принципы профилактики и лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений у пациентов раком поджелудочной железы соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями» [165].

Диетотерапия

- Рекомендуется обсуждать со всеми пациентами с раком поджелудочной железы особенности диеты и дополнительной нутритивной поддержки при выявлении признаков алиментарной недостаточности, кахексии и/или саркопении [166].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: сниженное питание, кахексия и саркопении снижают качество жизни и являются факторами неблагоприятного прогноза. Сбалансированная диета, расчет калоража, назначение сипингового специализированного питания являются важными аспектами комплексного подхода к лечению пациентов. Дополнительная информация

представлена в Практических рекомендациях RUSSCO по лечению синдрома анорексии-кахексии у онкологических больных [167].

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.

- Во время предреабилитации пациентам с раком поджелудочной железы рекомендуется проведение лечебной физкультуры (ЛФК), психологической и нутритивной поддержки, информирования пациентов [166,168–172].

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: программа комплексной преабилитации, которая включает в себя занятия ЛФК дома (комплекс физической нагрузки средней интенсивности, включающей в себя как аэробную, так и анаэробную нагрузку), консультирование по питанию, работу с медицинским психологом на преодоление тревоги и депрессии (начинается за 28 дней до операции и продолжается в течение 8 недель после) значительно улучшает качество жизни в послеоперационном периоде. Психологическая преабилитация, включающая методики, направленные на работу со стрессом (методики релаксации, формирование позитивного настроения) в течение 40 - 60 минут 6 дней в неделю, которая начинается за 5 дней до операции, и продолжается 30 дней после значительно улучшает качество жизни.

- Рекомендуется применять тактики fast track реабилитации («быстрый путь») и ERAS (early rehabilitation after surgery – ранняя реабилитация после операции), включающие в себя комплексное обезболивание, раннее энтеральное питание, отказ от рутинного применения зондов и дренажей, ранняя мобилизация (активизация и вертикализация) пациентов уже с 1– 2 суток после операции [171].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: применение побудительной спирометрии, подъем головного конца кровати, раннее начало дыхательной гимнастики и ранняя активизация пациентов помогает профилактике застойных явлений в легких в послеоперационном периоде [173].

Для профилактики снижения мышечной массы, легочных и тромботических осложнений показано пребывание в кровати 2 часа до операции и не более 6 часов после. Дыхательная гимнастика начинается сразу после нормализации сознания пациента после операции. Тактике дыхательной гимнастики в послеоперационном периоде пациент обучается до операции. После проведения оперативного лечения рекомендовано выполнение диафрагмального дыхания, которое способствует улучшению циркуляции лимфы в организме и позволяет вентилировать нижние доли легких, которые при грудном типе дыхания обычно наполняются воздухом недостаточно.

- Во время проведения химиотерапии **рекомендуется** выполнение комплекса ЛФК (A19.30.007 Лечебная физкультура с использованием тренажера), методики релаксации, включающие в себя диафрагмальное дыхание и прогрессирующую мышечную релаксацию, рассмотреть возможность назначения курса лечебного массажа (A21.01.001 Общий массаж медицинский) для улучшения общего состояния пациента [174,175].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: объем и интенсивность ЛФК подбирается индивидуально исходя из степени слабости (легкая, средняя, тяжелая). При улучшении общего состояния возможно увеличить интенсивность ЛФК. Рекомендуется сочетание аэробной нагрузки и силовой.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

- Пациентам с раком поджелудочной железы **рекомендуется** диспансерное наблюдение после окончания лечения в соответствии с порядком диспансерного наблюдения за взрослыми с онкологическими заболеваниями. [176].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: порядок диспансерного наблюдения подразумевает диспансерный прием (осмотр, консультацию) врача-онколога и обследование каждые 3 месяца в течение первого года, каждые 6 месяцев в течение второго года и далее ежегодно пожизненно[177]. Не существует доказательств того, что активное наблюдение за пациентами после проведенного лечения и раннее выявление рецидива заболевания увеличивает продолжительность жизни. Поэтому допустимо проводить только сбор жалоб пациента и

физикальный осмотр на регулярной основе. Однако быстрое ухудшение состояния при прогрессировании заболевания лимитирует перспективы использования современных режимов химиотерапии. Поэтому оптимальными являются визиты пациента каждые 12 недель в течение первых двух лет, каждые 6 месяцев в последующем для выполнения следующего обследования:

- УЗИ органов брюшной полости (комплексное), ультразвуковое исследование забрюшинного пространства (A04.16.001 , A04.30.003) органов брюшной полости (комплексное) или компьютерную томографию органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием (A06.30.005.002), или МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием (A05.30.005.001),
 - УЗИ органов малого таза комплексное (трансвагинальное и трансабдоминальное) для женщин,
 - Прицельная рентгенография органов грудной клетки,
 - Исследование уровня ракового эмбрионального антигена в крови, исследование уровня антигена аденогенных раков СА 19-9 в крови в случае их повышенных уровней на долечebном этапе, а также общий (клинический) анализ крови и анализ крови биохимический общетерапевтический для оценки функции печени и почек [178].
- Для целей профилактики рака поджелудочной железы рекомендован скрининг здорового населения, имеющих высокий риск развития рака поджелудочной железы [179–181].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: исследования скрининга рака поджелудочной железы находятся на ранних этапах. Однако раннее метастазирование и высокая летальность пациентов даже после проведения радикального хирургического лечения на ранних стадиях требует внедрения программы раннего выявления рака поджелудочной железы в группах повышенного риска. Проведенные исследования позволили сформировать группы повышенного риска развития рака поджелудочной железы: наличие мутации STK11, CDKN2A или наличие мутации BRCA 1/2, ATM, PALB2 или синдрома Линча при условии наличия как минимум одного родственника первой или второй линии родства, страдавшего раком поджелудочной железы. К группе высокого риска относятся также случаи семейного

рака поджелудочной железы без выявленной мутации риска: это члены семей с минимум двумя случаями рака поджелудочной железы с одним родственником первой степени родства [179,182].

Для пациентов с мутациями STK11 рекомендовано начало скрининга в возрасте 30-35 лет; при мутации CDKN2A – с 40 лет или на 10 лет раньше самого молодого случая рака в семье. Скрининг в других группах риска начинается в возрасте 50 лет или на 10 лет моложе самого раннего случая рака поджелудочной железы в семье[181].

Методы скрининга включают выполнение эндосонографии (А04.14.003 Эндосонография панкреатобилиарной зоны) и/или МРХПГ (А05.15.002 Магнитно-резонансная холангиопанкреатография) на ежегодной основе. Интервалы скрининга могут быть короче при индивидуальных особенностях и подозрительных находках. Пациенты должны быть проинформированы о рисках скрининга, связанных с выявлением и последующим хирургическим лечением образований, которые при гистологическом заключении не будут иметь элементов тяжелой дисплазии или рака. Хотя доля таких операций достигает 47%, все же скрининг рака поджелудочной железы в отобранной популяции продемонстрировал экономическую эффективность[183,184]. Экспертные сообщества считают, что потенциальная польза скрининга превышает риски[180].

6. Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи в рамках клинической апробации, в соответствии с федеральным законом от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», организуется и оказывается:

- 1) в соответствии с положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи, которое утверждается уполномоченным федеральным органом исполнительной власти;
- 2) в соответствии с порядком оказания помощи по профилю «онкология» (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 19 февраля 2021 г. N 116н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях" обязательным для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями;
- 3) на основе настоящих клинических рекомендаций;
- 4) с учетом стандартов медицинской помощи, утвержденных уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Стандарт медицинской помощи разрабатывается на основе настоящих клинических рекомендаций, одобренных и утвержденных в соответствии с настоящей статьей, в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, и включает в себя усредненные показатели частоты предоставления и кратности применения:

- 1) медицинских услуг, включенных в номенклатуру медицинских услуг;
- 2) зарегистрированных на территории Российской Федерации лекарственных препаратов (с указанием средних доз) в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата и фармакотерапевтической группой по анатомо-терапевтическо-химической классификации, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения;
- 3) медицинских изделий, имплантируемых в организм человека;
- 4) компонентов крови;
- 5) видов лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания;
- 6) иного исходя из особенностей заболевания (состояния).

Назначение и применение лекарственных препаратов, медицинских изделий и специализированных продуктов лечебного питания, не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи или не предусмотренных соответствующей клинической рекомендацией, допускаются в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачом-онкологом в центре амбулаторной онкологической помощи, а при его отсутствии в первичном онкологическом кабинете или поликлиническом отделении онкологического диспансера (онкологической больницы) и включает мероприятия по профилактике, диагностике, лечению онкологических заболеваний и медицинской реабилитации.

Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи, а при отсутствии указанного центра - врач-онколог первичного онкологического кабинета или поликлинического отделения онкологического диспансера (онкологической больницы) в течение одного дня с даты установления предварительного диагноза злокачественного новообразования организует взятие биологического материала для цитологического исследования и (или) биопсийного (операционного) материала и направление в патолого-анатомическое бюро (отделение) в соответствии с правилами проведения патолого-анатомических исследований и (или) клинико-диагностическую лабораторию (отдел, отделение) в соответствии с правилами проведения лабораторных исследований, а также организует выполнение иных диагностических исследований, необходимых для

установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания.

В случае невозможности взятия в медицинской организации, в составе которой организован центр амбулаторной онкологической помощи (первичный онкологический кабинет), биопсийного (операционного) материала или проведения иных диагностических исследований пациент направляется врачом-онкологом в онкологический диспансер (онкологическую больницу), медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями.

Сроки проведения диагностических инструментальных и лабораторных исследований, в том числе проведение патологоанатомических исследований, в случае подозрения на онкологические заболевания не должны превышать сроков, установленных в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утверждаемой Правительством Российской Федерации

Скорая медицинская помощь оказывается в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 июня 2013 г. N 388н "Об утверждении Порядка оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи".

Скорая медицинская помощь оказывается фельдшерскими выездными бригадами скорой медицинской помощи, врачебными выездными бригадами скорой медицинской помощи в экстренной или неотложной форме вне медицинской организации, а также в амбулаторных и стационарных условиях при состояниях, требующих срочного медицинского вмешательства.

Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (первичного онкологического кабинета) направляет пациента в онкологический диспансер (онкологическую больницу) или иную медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, в том числе подведомственную федеральному органу исполнительной власти, для уточнения диагноза (в случае невозможности установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания), определения тактики лечения, а также в случае наличия медицинских показаний для оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Сроки ожидания оказания специализированной (за исключением высокотехнологичной) медицинской помощи не должны превышать сроков, установленных в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утверждаемой Правительством Российской Федерации.

При наличии у пациента с онкологическим заболеванием медицинских показаний к оказанию высокотехнологичной медицинской помощи направление в медицинскую организацию, оказывающую высокотехнологичную медицинскую помощь, осуществляется в соответствии с порядком организации оказания высокотехнологичной медицинской помощи с применением единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения.

В сложных клинических случаях для уточнения диагноза (в случае невозможности установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания) в целях проведения оценки, интерпретации и описания результатов врач-онколог организует направление:

- цифровых изображений, полученных по результатам патоморфологических исследований, в патолого-анатомическое бюро (отделение) четвертой группы (референс-центр) путем информационного взаимодействия, в том числе с применением телемедицинских технологий при дистанционном взаимодействии медицинских работников между собой;

- цифровых изображений, полученных по результатам лучевых методов исследований, в дистанционный консультативный центр лучевой диагностики, путем информационного взаимодействия, в том числе с применением телемедицинских технологий при дистанционном взаимодействии медицинских работников между собой;

- биопсийного (операционного) материала для повторного проведения патоморфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований: в патолого-анатомическое бюро (отделение) четвертой группы (референс-центр), а также в молекулярно-генетические лаборатории для проведения молекулярно-генетических исследований.

Тактика лечения устанавливается консилиумом врачей, включающим врачей-онкологов, врача-радиотерапевта, врача-нейрохирурга (при опухолях нервной системы) медицинской организации, в составе которой имеются отделения хирургических методов лечения злокачественных новообразований, противоопухолевой лекарственной терапии, радиотерапии (далее - онкологический консилиум), в том числе онкологическим консилиумом, проведенным с применением телемедицинских технологий, с привлечением при необходимости других врачей-специалистов.

При изменении метода лечения проведение онкологического консилиума обязательно.

Решение онкологического консилиума оформляется протоколом на бумажном носителе, заполненном разборчиво от руки или в печатном виде и подписанном участниками консилиума, либо в форме электронного документа, подписанного с использованием усиленной квалифицированной электронной подписи участников консилиума.

Решение онкологического консилиума, оформленное протоколом, вносится в медицинскую документацию пациента.

При наличии у пациента с онкологическим заболеванием медицинских показаний для проведения медицинской реабилитации врач-онколог организует ее проведение в соответствии с порядком организации медицинской реабилитации взрослых.

При наличии у пациента с онкологическим заболеванием медицинских показаний к санаторно-курортному лечению врач-онколог организует его в соответствии с порядком организации санаторно-курортного лечения.

Паллиативная медицинская помощь пациенту с онкологическими заболеваниями оказывается в соответствии с положением об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья.

Показания для госпитализации в круглосуточный или дневной стационар медицинской организации, оказывающей специализированную, в том числе высокотехнологичную медицинскую помощь по профилю «онкология» определяются консилиумом врачей-онкологов и врачей-радиотерапевтов, с привлечением при необходимости других врачей-специалистов.

Госпитализация показана:

- 1) при необходимости выполнения сложных интервенционных диагностических медицинских вмешательств, требующих последующего наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара;
- 2) при наличии показаний к специализированному противоопухолевому лечению (хирургическое вмешательство, лучевая терапия, в том числе контактная, дистанционная и другие виды лучевой терапии, лекарственная терапия и др.), требующему наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара;

- 3) при наличии осложнений онкологического заболевания, требующих оказания ему специализированной медицинской помощи в экстренной и неотложной форме.

Показанием к выписке пациента из медицинской организации является завершение курса лечения, или одного из этапов оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи, в условиях круглосуточного или дневного стационара при условиях отсутствия осложнений лечения, требующих медикаментозной коррекции или медицинских вмешательств в стационарных условиях.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

7.1 Факторы, влияющие на исход протокового рака поджелудочной железы

Результаты лечения рака поджелудочной железы улучшаются. Доля долгожителей увеличивается не только за счет совершенствования лечебных подходов у пациентов с неметастатическим процессом [77], но и за счет более успешного лечения метастатического рака [77,185].

Факторы, влияющие на исход заболевания, достаточно многочисленны и включают общее состояние пациента, сопутствующую патологию, распространенность опухолевого процесса, а также наличие осложнений опухолевого процесса. Активно изучаются биомаркеры, способные предсказать склонность опухоли к быстрому метастазированию, а также эффективность химиотерапии [186, р. 4,187,188].

Однако многочисленные исследования демонстрируют, что основным фактором, влияющим на исход, является адекватно назначенное и проведенное лечение [74,94,95]. Поэтому считается недопустимым необоснованный отказ в проведении лечения даже при запущенной стадии.

7.2 Особенности редких гистологических подтипов новообразований экзокринной части поджелудочной железы

Солидные псевдопапиллярные опухоли встречаются в менее чем 1% случаев из всех новообразований поджелудочной железы, преимущественно у женщин (в 90% случаев) в молодом возрасте (средний возраст 20 лет). Если ранее они классифицировались как опухоли с неопределенным потенциалом злокачественности, то в настоящее время они рассматриваются как опухоли с низкой степенью злокачественности[189–191].

Опухоли обладают индолентным течением. Прогноз благоприятный. Отдаленные метастазы выявляются в $\approx 8\%$ случаев. Лечение преимущественно хирургическое, включая случаи с отдаленными метастазами. Частота рецидивов составляет менее 5%. Адьювантная терапия как правило не используется.

Для пациентов с неоперабельными метастазами протоколов химиотерапии не разработано, и опубликованные наблюдения указывают на невысокую непосредственную эффективность химиотерапии, хотя индолентное течение обеспечивает продолжительную стабилизацию. Эти опухоли часто экспрессируют рецепторы половых гормонов, и

эндокринная терапия тамоксифеном или ингибиторами ароматазы в сочетании с овариальной супрессией при необходимости может быть рассмотрена[189–191].

Ацинарные карциномы и смешанные ацинарно-эндокринные карциномы отличаются более благоприятным течением по сравнению с протоковыми карциномами. Общие принципы лечения не отличаются от таковых для протокового рака поджелудочной железы. Смешанные ацинарно-эндокринные карциномы также лечатся по принципам лечения экзокринного рака.

На молекулярном уровне в этих опухолях редко встречаются мутации *KRAS*. Среди молекулярных нарушений, заслуживающих внимание, следует выделить альтерации *BRAF*. Хотя мутации *BRAF* выявляются редко, в 23% случаев выявляются перестройки *BRAF* или *RAF1* (например, слияние *SND1-BRAF*), что делает эти опухоли потенциально чувствительными к терапии ингибиторами MEK. Анализ небольших работ показывает также более высокую частоту мутаций в генах *BRCA* и MSI-H при ацинарных карциномах поджелудочной железы[140,192–194].

Внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль, ассоциированная с инвазивной аденокарциномой, и муцинозная кистозная опухоль, ассоциированная с инвазивной аденокарциномой, являются группой опухолей, возникших на фоне озлокачествления доброкачественных кистозных новообразований. Их прогноз определяется биологией злокачественного компонента и распространенностью процесса. Накопленный опыт не позволяет сформировать особый алгоритм лечения. Поэтому рекомендуется следовать тем же правилам, которые сформированы для классического протокового рака[195–197].

Серозная цистаденокарцинома развивается из доброкачественного предшественника и имеет более благоприятный прогноз, несмотря на способность метастазировать. Индолентное течение ставит на первое место хирургический метод лечения даже при наличии отдаленных метастазов[198,199].

Панкреатобластома – крайне редко встречающаяся опухоль, возникающая в детском возрасте. В Мире опубликовано порядка 15 случаев диагностирования панкреатобластомы у взрослых пациентов, большинство из которых погибли в короткие сроки. Принципы хирургического лечения, (нео)адьювантной терапии и терапии диссеминированного процесса должны соответствовать клиническим рекомендациям для детей[200,201].

Критерии оценки качества медицинской помощи

| № | Критерии качества | Оценка выполнения |
|---|--|-------------------|
| 1 | Выполнена компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием (A06.30.005.002) и/или магнитно-резонансная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием (A05.30.005.001) и/или ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) (A04.16.001) при невозможности проведения компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии (при установлении диагноза) | Да/Нет |
| 2 | Выполнено исследование уровня антигена аденогенных раков СА 19-9 в крови (при установлении диагноза) | Да/Нет |
| 3 | Выполнена компьютерная томография органов грудной полости (A06.09.005) (при установлении диагноза) | Да/Нет |
| 4 | Проведена профилактика инфекционных осложнений противомикробными препаратами системного действия при хирургическом вмешательстве (при отсутствии медицинских противопоказаний) | Да/Нет |
| 5 | Произведена рентгенологическая оценка резектабельности – компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием (A06.30.005.002) при неметастатическом раке поджелудочной железы | Да/Нет |
| 6 | Выполнено патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала поджелудочной железы (при хирургическом вмешательстве) | Да/Нет |
| 7 | Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый | Да/Нет |

Список литературы

1. Raimondi S., Maisonneuve P., Lowenfels A.B. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 2009. Vol. 6. P. 699.
2. Wolpin B.M. et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of pancreatic cancer // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012. Vol. 21, № 1. P. 82–91.
3. Duell E.J. et al. Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4) // Ann Oncol. 2012. Vol. 23, № 11. P. 2964–2970.
4. Huang Y. et al. Prediabetes and the risk of cancer: a meta-analysis // Diabetologia. 2014. Vol. 57, № 11. P. 2261–2269.

5. Makohon-Moore A., Iacobuzio-Donahue C.A. Pancreatic cancer biology and genetics from an evolutionary perspective // *Nat Rev Cancer*. 2016. Vol. 16, № 9. P. 553–565.
6. Pandit S. et al. Incidental liver metastasis in pancreatic adenocarcinoma // *Journal of Surgical Case Reports*. 2019. Vol. 2019, № 3.
7. Ansari D. et al. Pancreatic cancer: disease dynamics, tumor biology and the role of the microenvironment // *Oncotarget*. 2018. Vol. 9, № 5. P. 6644–6651.
8. Khan M.A.A. et al. Molecular Drivers of Pancreatic Cancer Pathogenesis: Looking Inward to Move Forward // *Int J Mol Sci*. 2017. Vol. 18, № 4. P. 779.
9. Каприн А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Москва, 2022.
10. Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Москва, 2022. 252 p.
11. Rawla P., Sunkara T., Gaduputi V. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors // *World J Oncol*. 2019. Vol. 10, № 1. P. 10–27.
12. Ducreux M. et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† // *Annals of Oncology*. 2015. Vol. 26, № suppl_5. P. v56–v68.
13. Трякин А., Бесова Н., Волков Н. Практические рекомендации по общим принципам проведения противоопухолевой лекарственной терапии // *Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO*. 2020. Vol. 10, № 3s2.
14. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 20 ноября 2006 г. N 783 “Об утверждении стандарта медицинской помощи больным со злокачественным новообразованием поджелудочной железы (при оказании специализированной помощи).” Министерство здравоохранения и социального развития РФ, 2006.
15. Трякин А., Бесова Н., Волков Н. Практические рекомендации по общим принципам проведения противоопухолевой лекарственной терапии // *Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO*. 2023. Vol. 13, № 3s2. P. 28–41.
16. Modlin I.M. et al. Chromogranin A—Biological Function and Clinical Utility in Neuro Endocrine Tumor Disease // *Annals of Surgical Oncology*. 2010. Vol. 17, № 9. P. 2427–2443.
17. O’Toole D. et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Biochemical Markers // *Neuroendocrinology*. 2009. Vol. 90, № 2. P. 194–202.
18. DelMaschio A. et al. Pancreatic cancer versus chronic pancreatitis: diagnosis with CA 19-9 assessment, US, CT, and CT-guided fine-needle biopsy. // *Radiology*. 1991. Vol. 178, № 1. P. 95–99.
19. Tempero M.A. et al. NCCN Guidelines. Pancreatic adenocarcinoma. Version 1.2019. 2018. P. 155.
20. Tanaka K., Kida M. Role of endoscopy in screening of early pancreatic cancer and bile duct cancer // *Digestive Endoscopy*. John Wiley & Sons, Ltd, 2009. Vol. 21, № s1. P. S97–S100.
21. Pancreatic Cancer Guidelines. Updated: Mar 07, 2019 [Electronic resource]. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/280605-guidelines#g2> (accessed: 16.12.2019).
22. Кармазановский Г. Дифференциальная диагностика и определение резектабельности рака поджелудочной железы с помощью МСКТ и МРТ // *Анналы хирургической гепатологии*. 2019. Vol. 24, № 3. P. 22–35.
23. Li K.C. et al. Simultaneous measurement of flow in the superior mesenteric vein and artery with cine phase-contrast MR imaging: value in diagnosis of chronic mesenteric ischemia. Work in progress. // *Radiology*. 1995. Vol. 194, № 2. P. 327–330.

24. Megibow A.J. et al. Pancreatic adenocarcinoma: CT versus MR imaging in the evaluation of resectability--report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. // *Radiology*. 1995. Vol. 195, № 2. P. 327–332.
25. Sheridan M.B. et al. Dynamic contrast-enhanced MR imaging and dual-phase helical CT in the preoperative assessment of suspected pancreatic cancer: a comparative study with receiver operating characteristic analysis. // *American Journal of Roentgenology*. 1999. Vol. 173, № 3. P. 583–590.
26. Buchs N.C. et al. Vascular invasion in pancreatic cancer: Imaging modalities, preoperative diagnosis and surgical management // *World J Gastroenterol*. 2010. Vol. 16, № 7. P. 818–831.
27. Holzapfel K. et al. Comparison of diffusion-weighted MR imaging and multidetector-row CT in the detection of liver metastases in patients operated for pancreatic cancer // *Abdominal Imaging*. 2011. Vol. 36, № 2. P. 179–184.
28. Motosugi U. et al. Detection of Pancreatic Carcinoma and Liver Metastases with Gadoteric Acid-enhanced MR Imaging: Comparison with Contrast-enhanced Multi-Detector Row CT // *Radiology*. 2011. Vol. 260, № 2. P. 446–453.
29. Li J. et al. Endoscopic Ultrasonography for Tumor Node Staging and Vascular Invasion in Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis // *Digestive Surgery*. 2014. Vol. 31, № 4–5. P. 297–305.
30. Wyse J.M. et al. Randomized, Double-Blind, Controlled Trial of Early Endoscopic Ultrasound-Guided Celiac Plexus Neurolysis to Prevent Pain Progression in Patients With Newly Diagnosed, Painful, Inoperable Pancreatic Cancer // *JCO*. 2011. Vol. 29, № 26. P. 3541–3546.
31. Agarwal B. et al. Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration and Multidetector Spiral CT in the Diagnosis of Pancreatic Cancer // *Am J Gastroenterology*. 2004. Vol. 99, № 5. P. 844–850.
32. Farma J.M. et al. PET/CT Fusion Scan Enhances CT Staging in Patients with Pancreatic Neoplasms // *Annals of Surgical Oncology*. 2008. Vol. 15, № 9. P. 2465–2471.
33. Borad M.J. et al. Skeletal metastases in pancreatic cancer: a retrospective study and review of the literature // *Yale J Biol Med. Yale Journal of Biology and Medicine*, 2009. Vol. 82, № 1. P. 1–6.
34. Jambor M.A. et al. The role of staging laparoscopy in pancreatic adenocarcinoma and its effect on patients' survival // *World Journal of Surgical Oncology*. 2022. Vol. 20, № 1. P. 337.
35. Sasaki T. et al. Brain metastasis in pancreatic cancer: Two case reports // *Medicine*. 2019. Vol. 98, № 4.
36. Lemke J. et al. Brain metastasis in pancreatic cancer // *Int J Mol Sci. MDPI*, 2013. Vol. 14, № 2. P. 4163–4173.
37. Bertero Edoardo et al. Linking Heart Failure to Cancer // *Circulation. American Heart Association*, 2018. Vol. 138, № 7. P. 735–742.
38. Buza Vitaly, Rajagopalan Bharath, Curtis Anne B. Cancer Treatment-Induced Arrhythmias // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. American Heart Association*, 2017. Vol. 10, № 8. P. e005443.
39. Naing A. et al. Electrocardiograms (ECGs) in phase I anticancer drug development: the MD Anderson Cancer Center experience with 8518 ECGs // *Annals of Oncology. Elsevier*, 2012. Vol. 23, № 11. P. 2960–2963.
40. Покатаев И.А. Консервативное лечение пациентов с местнораспространенным и метастатическим раком поджелудочной железы: Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва, 2020. 268 p.

41. Daly M. et al. Genetic/familial high-risk assessment: Breast and ovarian, version 2.2017: Featured updates to the NCCN guidelines // Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2017. Vol. 15. P. 9–20.
42. Emelyanova M. et al. Platinum-based chemotherapy for pancreatic cancer: impact of mutations in the homologous recombination repair and Fanconi anemia genes // Ther Adv Med Oncol. 2022. Vol. 14. P. 175883592210830.
43. Pishvaian M.J. et al. Outcomes in pancreatic adenocarcinoma (PDA) patients (pts) with genetic alterations in DNA damage repair (DDR) pathways: Results from the Know Your Tumor (KYT) program. // JCO. 2019. Vol. 37, № 4_suppl. P. 191–191.
44. Pishvaian M.J. et al. Overall survival in patients with pancreatic cancer receiving matched therapies following molecular profiling: a retrospective analysis of the Know Your Tumor registry trial // The Lancet Oncology. 2020. Vol. 21, № 4. P. 508–518.
45. Hu Z.I. et al. Evaluating Mismatch Repair Deficiency in Pancreatic Adenocarcinoma: Challenges and Recommendations // Clin Cancer Res. 2018. Vol. 24, № 6. P. 1326–1336.
46. Sokol E.S. et al. PARP Inhibitor Insensitivity to *BRCA1/2* Monoallelic Mutations in Microsatellite Instability-High Cancers // JCO Precision Oncology. 2022. № 6. P. e2100531.
47. Qiu M. et al. Pathologic Diagnosis of Pancreatic Adenocarcinoma in the United States: Its Status and Prognostic Value // J Cancer. 2016. Vol. 7, № 6. P. 694–701.
48. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Pancreas [Electronic resource] // American College of pathologists. 2017. URL: <https://www.cap.org> (accessed: 07.03.2024).
49. Патютко Ю.И. Гепатопанкреатодуоденальная резекция - есть ли перспективы? // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2011. № 8. P. 41–46.
50. Патютко Ю.И. Проксимальная и дистальная резекция поджелудочной железы с сохранением тела // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2012. № 2. P. 70–73.
51. Unno M. et al. Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP-05). // JCO. 2019. Vol. 37, № 4_suppl. P. 189–189.
52. Van Tienhoven G. et al. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-1): A randomized, controlled, multicenter phase III trial. // JCO. 2018. Vol. 36, № 18_suppl. P. LBA4002–LBA4002.
53. Reni M. et al. Safety and efficacy of preoperative or postoperative chemotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma (PACT-15): a randomised, open-label, phase 2–3 trial // The Lancet Gastroenterology & Hepatology. 2018. Vol. 3, № 6. P. 413–423.
54. Gudjonsson B. Pancreatic Cancer: 80 Years of Surgery-Percentage and Repetitions // HPB Surg. 2016. Vol. 2016. P. 6839687–6839687.
55. Патютко Ю.И. Резекция сосудов в хирургии рака поджелудочной железы // Вестник хирургической гастроэнтерологии. 2012. № 3. P. 21–32.
56. Unno M. et al. Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP-05). // JCO. 2019. Vol. 37, № 4_suppl. P. 189–189.
57. Ghanesh P. et al. ESPAC-5F: Four-arm, prospective, multicenter, international randomized phase II trial of immediate surgery compared with neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine (GEMCAP) or FOLFIRINOX or chemoradiotherapy (CRT) in patients with borderline resectable pancreatic cancer. // JCO. Wolters Kluwer, 2020. Vol. 38, № 15_suppl. P. 4505–4505.
58. Tempero M.A., Malafa M.P., Benson A.L. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pancreatic Adenocarcinoma. NCCN.org, 2023.

59. Патютко Ю.И. Тотальная панкреатэктомия при опухолевом поражении поджелудочной железы // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2016. № 9. P. 13–20.
60. Fathi A.H. et al. Extended Perioperative Antibiotic Coverage in Conjunction with Intraoperative Bile Cultures Decreases Infectious Complications after Pancreaticoduodenectomy // HPB Surgery. 2016. Vol. 2016. P. 1–6.
61. Phillips M.E. et al. Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines // BMJ Open Gastroenterol. 2021. Vol. 8, № 1. P. e000643.
62. Roeyen G. et al. Expert opinion on management of pancreatic exocrine insufficiency in pancreatic cancer // ESMO Open. 2022. Vol. 7, № 1. P. 100386.
63. De La Iglesia D. et al. Pancreatic exocrine insufficiency and pancreatic enzyme replacement therapy in patients with advanced pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis // UEG Journal. 2020. Vol. 8, № 9. P. 1115–1125.
64. Базин И., Покатаев И. Место химиотерапии в лечении локализованного рака поджелудочной железы. 2016. Vol. 21, № 4(спецвыпуск 1). P. 20–25.
65. Anwar M.R. et al. Effectiveness of geriatric assessment and management in older cancer patients: a systematic review and meta-analysis // JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2023. Vol. 115, № 12. P. 1483–1496.
66. Massucco P. et al. Pancreatic Resections after Chemoradiotherapy for Locally Advanced Ductal Adenocarcinoma: Analysis of Perioperative Outcome and Survival // Annals of Surgical Oncology. 2006. Vol. 13, № 9. P. 1201–1208.
67. Kunzmann V. et al. 6710 Conversion rate in locally advanced pancreatic cancer (LAPC) after nab-paclitaxel/gemcitabine- or FOLFIRINOX-based induction chemotherapy (NEOLAP): Final results of a multicenter randomised phase II AIO trial // Annals of Oncology. 2019. Vol. 30, № Supplement_5. P. mdz247.
68. Rombouts S.J. et al. Systematic Review of Resection Rates and Clinical Outcomes After FOLFIRINOX-Based Treatment in Patients with Locally Advanced Pancreatic Cancer // Ann Surg Oncol. 2016. Vol. 23, № 13. P. 4352–4360.
69. Hammel P. et al. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial // JAMA. 2016. Vol. 315, № 17. P. 1844–1853.
70. Fietkau R. et al. Randomized phase III trial of induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy or chemotherapy alone for nonresectable locally advanced pancreatic cancer: First results of the CONKO-007 trial. // JCO. Wolters Kluwer, 2022. Vol. 40, № 16_suppl. P. 4008–4008.
71. Katz M.H.G. et al. Alliance A021501: Preoperative mFOLFIRINOX or mFOLFIRINOX plus hypofractionated radiation therapy (RT) for borderline resectable (BR) adenocarcinoma of the pancreas. // JCO. Wolters Kluwer, 2021. Vol. 39, № 3_suppl. P. 377–377.
72. Liao W.-C. et al. Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and network meta-analysis // The Lancet Oncology. 2013. Vol. 14, № 11. P. 1095–1103.
73. Ma S.J. et al. Association of Timing of Adjuvant Therapy With Survival in Patients With Resected Stage I to II Pancreatic Cancer // JAMA Netw Open. 2019. Vol. 2, № 8. P. e199126.
74. Valle J.W. et al. Optimal Duration and Timing of Adjuvant Chemotherapy After Definitive Surgery for Ductal Adenocarcinoma of the Pancreas: Ongoing Lessons From the ESPAC-3 Study // JCO. 2014. Vol. 32, № 6. P. 504–512.
75. Neoptolemos J.P. et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial // The Lancet. 2017. Vol. 389, № 10073. P. 1011–1024.

76. Neoptolemos J.P. et al. Effect of Adjuvant Chemotherapy With Fluorouracil Plus Folinic Acid or Gemcitabine vs Observation on Survival in Patients With Resected Periapillary Adenocarcinoma: The ESPAC-3 Periapillary Cancer Randomized Trial Adjuvant Therapy and Periapillary Adenocarcinoma // JAMA. 2012. Vol. 308, № 2. P. 147–156.
77. Conroy T. et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer // New England Journal of Medicine. 2018. Vol. 379, № 25. P. 2395–2406.
78. Oettle H. et al. Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine vs Observation in Patients Undergoing Curative-Intent Resection of Pancreatic Cancer A Randomized Controlled Trial // JAMA. 2007. Vol. 297, № 3. P. 267–277.
79. Neoptolemos J.P. et al. A Randomized Trial of Chemoradiotherapy and Chemotherapy after Resection of Pancreatic Cancer // N Engl J Med. 2004. Vol. 350, № 12. P. 1200–1210.
80. Cartwright T.H. et al. Phase II Study of Oral Capecitabine in Patients With Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer // JCO. 2002. Vol. 20, № 1. P. 160–164.
81. Carvalho De Brito A.B., Riechelmann R.P., Fonseca De Jesus V.H. Impact of Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) on the Outcomes of Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma (MPA) During First-Line Treatment With FOLFIRINOX: A Single-Center Retrospective Analysis // Cancer Control. 2023. Vol. 30. P. 107327482211495.
82. Покатаев И., Тюляндин С. Системная лекарственная терапия метастатического рака поджелудочной железы // Современная онкология. 2016. № 1. P. 20–24.
83. Burris H.A. et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. // JCO. 1997. Vol. 15, № 6. P. 2403–2413.
84. Chin V. et al. Chemotherapy and radiotherapy for advanced pancreatic cancer // Cochrane Database of Systematic Reviews / ed. Cochrane Upper GI and Pancreatic Diseases Group. 2018.
85. Von Hoff D.D. et al. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine // N Engl J Med. 2013. Vol. 369, № 18. P. 1691–1703.
86. Conroy T. et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer // N Engl J Med. 2011. Vol. 364, № 19. P. 1817–1825.
87. Inal A. et al. Gemcitabine Alone versus combination of Gemcitabine and Cisplatin for the Treatment of Patients with Locally Advanced and/or Metastatic Pancreatic Carcinoma: A Retrospective Analysis of multicenter study (Anatolian Society of Medical Oncology) // neo. 2012. Vol. 59, № 03. P. 297–301.
88. Louvet C. et al. Gemcitabine in Combination With Oxaliplatin Compared With Gemcitabine Alone in Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer: Results of a GERCOR and GISCAD Phase III Trial // JCO. 2005. Vol. 23, № 15. P. 3509–3516.
89. Boeck S. et al. Oral Capecitabine in Gemcitabine-Pretreated Patients with Advanced Pancreatic Cancer // Oncology. 2007. Vol. 73, № 3–4. P. 221–227.
90. Abrams M.J. et al. Capecitabine as a Radiosensitizer in Adjuvant Chemoradiotherapy for Pancreatic Cancer: A Retrospective Study // ANTICANCER RESEARCH. 2015.
91. Golan T. et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer // N Engl J Med. 2019. Vol. 381, № 4. P. 317–327.
92. Moore M.J. et al. Erlotinib Plus Gemcitabine Compared With Gemcitabine Alone in Patients With Advanced Pancreatic Cancer: A Phase III Trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group // JCO. 2007. Vol. 25, № 15. P. 1960–1966.
93. Dahan L. et al. FOLFIRINOX until progression, FOLFIRINOX with maintenance treatment, or sequential treatment with gemcitabine and FOLFIRI.3 for first-line treatment of metastatic pancreatic cancer: A randomized phase II trial (PRODIGE 35-PANOPTIMOX). // JCO. 2018. Vol. 36, № 15_suppl. P. 4000–4000.

94. Nagrial A.M. et al. Second-line treatment in inoperable pancreatic adenocarcinoma: A systematic review and synthesis of all clinical trials // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2015. Vol. 96, № 3. P. 483–497.
95. Pokataev I. Clinical Predictors of Second-Line Chemotherapy Benefit in Patients with Pancreatic Cancer. 2017. P. 6.
96. Novarino A. et al. Oxaliplatin, 5-Fluorouracil, and Leucovorin as Second-Line Treatment for Advanced Pancreatic Cancer // *American Journal of Clinical Oncology*. 2009. Vol. 32, № 1.
97. Xiong H.Q. et al. Phase 2 trial of oxaliplatin plus capecitabine (XELOX) as second-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer // *Cancer*. 2008. Vol. 113, № 8. P. 2046–2052.
98. Neuzillet C. et al. FOLFIRI regimen in metastatic pancreatic adenocarcinoma resistant to gemcitabine and platinum-salts // *World J Gastroenterol*. 2012. Vol. 18, № 33. P. 4533–4541.
99. van der Gaag N.A. et al. Preoperative Biliary Drainage for Cancer of the Head of the Pancreas // *N Engl J Med*. 2010. Vol. 362, № 2. P. 129–137.
100. Mita N. et al. Second-Line Gemcitabine Plus Nab-Paclitaxel for Patients with Unresectable Advanced Pancreatic Cancer after First-Line FOLFIRINOX Failure // *JCM*. 2019. Vol. 8, № 6. P. 761.
101. Heinemann V. et al. Gemcitabine and cisplatin in the treatment of advanced or metastatic pancreatic cancer // *Annals of Oncology*. 2000. Vol. 11, № 11. P. 1399–1403.
102. Demols A. et al. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in gemcitabine refractory advanced pancreatic adenocarcinoma: a phase II study // *Br J Cancer*. 2006. Vol. 94, № 4. P. 481–485.
103. Isayama H. et al. Gemcitabine and Oxaliplatin Combination Chemotherapy for Patients with Refractory Pancreatic Cancer // *Oncology*. 2011. Vol. 80, № 1–2. P. 97–101.
104. Viaud J. et al. Gemcitabine as second-line chemotherapy after Folfirinox failure in advanced pancreatic adenocarcinoma: A retrospective study // *Digestive and Liver Disease*. 2017. Vol. 49, № 6. P. 692–696.
105. da Rocha Lino A. et al. Role of gemcitabine as second-line therapy after progression on FOLFIRINOX in advanced pancreatic cancer: a retrospective analysis // *J Gastrointest Oncol*. 2015. Vol. 6, № 5. P. 511–515.
106. Chung M.J. et al. Multicenter phase II trial of modified FOLFIRINOX in gemcitabine-refractory pancreatic cancer // *WJGO*. 2018. Vol. 10, № 12. P. 505–515.
107. Taher K. Treatment of Pancreatic Adenocarcinoma with FOLFIRINOX-A Study of Efficacy and Safety in a Saudi Population. 2019. P. 5.
108. Zaanani A. et al. FOLFOX as second-line chemotherapy in patients with pretreated metastatic pancreatic cancer from the FIRGEM study // *BMC cancer*. 2014. Vol. 14. P. 441.
109. Berk V. et al. XELOX versus FOLFOX4 as Second Line Chemotherapy in Advanced Pancreatic Cancer // *HGE*. 2012.
110. Kang S.P., Saif M.W. Optimal Second Line Treatment Options for Gemcitabine Refractory Advanced Pancreatic Cancer Patients. Can We Establish Standard of Care with Available Data? P. 8.
111. Yoo C. et al. A randomised phase II study of modified FOLFIRI.3 vs modified FOLFOX as second-line therapy in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer // *Br J Cancer*. 2009. Vol. 101, № 10. P. 1658–1663.
112. Cereda S. et al. XELIRI or FOLFIRI as Salvage Therapy in Advanced Pancreatic Cancer // *Anticancer Research*. 2010. Vol. 30, № 11. P. 4785–4790.
113. Pelzer U. et al. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: A phase III-study from the German CONKO-study group // *European Journal of Cancer*. 2011. Vol. 47, № 11. P. 1676–1681.

114. Le D.T. et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade // *Science*. 2017. Vol. 357, № 6349. P. 409–413.
115. Peng S.-H. et al. Maintenance therapy of low-dose nivolumab, S-1, and leucovorin in metastatic pancreatic adenocarcinoma with a germline mutation of MSH6: A case report // *Front. Immunol.* 2022. Vol. 13. P. 1077840.
116. Long G.V. et al. Assessment of nivolumab exposure and clinical safety of 480 mg every 4 weeks flat-dosing schedule in patients with cancer // *Annals of Oncology*. 2018. Vol. 29, № 11. P. 2208–2213.
117. Terrero G. et al. Ipilimumab/Nivolumab Therapy in Patients With Metastatic Pancreatic or Biliary Cancer With Homologous Recombination Deficiency Pathogenic Germline Variants // *JAMA Oncol.* 2022. Vol. 8, № 6. P. 938.
118. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение препарата Опдиво [Electronic resource] // Государственный реестр лекарственных средств. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=585925f2-b1e3-4191-a15a-481407dd9666 (accessed: 26.08.2024).
119. Hennessy B.T. et al. Lower dose capecitabine has a more favorable therapeutic index in metastatic breast cancer: retrospective analysis of patients treated at M. D. Anderson Cancer Center and a review of capecitabine toxicity in the literature // *Annals of Oncology*. Elsevier, 2005. Vol. 16, № 8. P. 1289–1296.
120. Park S.J., Lee M.A. Oral chemotherapy as second-line treatment option for gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer with poor performance status. // *JCO*. 2019. Vol. 37, № 4_suppl. P. 405–405.
121. Burch P.A. et al. Phase III Evaluation of Octreotide versus Chemotherapy with 5-Fluorouracil or 5-Fluorouracil Plus Leucovorin in Advanced Exocrine Pancreatic Cancer: A North Central Cancer Treatment Group Study // *Clin Cancer Res*. 2000. Vol. 6, № 9. P. 3486.
122. Neoptolemos J.P. et al. Adjuvant Chemotherapy With Fluorouracil Plus Folinic Acid vs Gemcitabine Following Pancreatic Cancer Resection: A Randomized Controlled Trial // *JAMA*. 2010. Vol. 304, № 10. P. 1073.
123. Aguirre A.J. Oncogenic NRG1 Fusions: A New Hope for Targeted Therapy in Pancreatic Cancer // *Clinical Cancer Research*. 2019. Vol. 25, № 15. P. 4589–4591.
124. Laskin J. et al. NRG1 fusion-driven tumors: biology, detection, and the therapeutic role of afatinib and other ErbB-targeting agents // *Annals of Oncology*. 2020. Vol. 31, № 12. P. 1693–1703.
125. Liu S.V. et al. Efficacy of afatinib in patients with advanced/metastatic solid tumors harboring *NRG1* gene fusions: A novel, prospective real-world outcomes study based on single-patient protocol data. // *JCO*. 2022. Vol. 40, № 16_suppl. P. TPS3180–TPS3180.
126. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение препарата Афатиниб [Electronic resource] // Государственный реестр лекарственных средств. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%d0%b0%d1%84%d0%b0%d1%82%d0%b8%d0%bd%d0%b8%d0%b1&lf=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0®type=1%2c6&pageSize=10&token=dd225935-d811-4566-a476-809239ce218d&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1> (accessed: 26.08.2024).
127. O'Reilly E.M., Hechtman J.F. Tumour response to TRK inhibition in a patient with pancreatic adenocarcinoma harbouring an NTRK gene fusion // *Annals of Oncology*. 2019. Vol. 30. P. viii36–viii40.
128. Pishvaian M.J. et al. Clinical benefit of entrectinib for patients with metastatic pancreatic cancer who harbor NTRK and ROS1 fusions. // *JCO*. 2018. Vol. 36, № 4_suppl. P. 521–521.

129. King D.A. et al. Complete remission in a patient with widely metastatic HER2-amplified pancreatic adenocarcinoma following multimodal therapy informed by tumor sequencing and organoid profiling: preprint. *Oncology*, 2021.
130. _____
131. _____
132. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение препарата Пертузумаб [Electronic resource] // Государственный реестр лекарственных средств. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=abc945ca-5c79-4b7f-ad04-29425fa64fe1 (accessed: 26.08.2024).
133. Meric-Bernstam F. et al. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (pts) with HER2-expressing solid tumors: DESTINY-PanTumor02 (DP-02) interim results. // *JCO*. 2023. Vol. 41, № 17_suppl. P. LBA3000–LBA3000.
134. Shin J.E. et al. Efficacy of dabrafenib/trametinib in pancreatic ductal adenocarcinoma with BRAF NVTAP deletion: A case report // *Front. Oncol.* 2022. Vol. 12. P. 976450.
135. Li H.-S., Yang K., Wang Y. Remarkable response of *BRAF* V600E-mutated metastatic pancreatic cancer to BRAF/MEK inhibition: a case report // *Gastroenterology Report*. 2022. Vol. 10. P. goab031.
136. Tuli R. et al. Anaplastic Lymphoma Kinase Rearrangement and Response to Crizotinib in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma // *JCO Precision Oncology*. 2017. № 1. P. 1–5.
137. Fountzilas C. et al. A phase I study of the ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE inhibitor ceritinib in combination with GEMCITABINE-BASED chemotherapy in patients with advanced solid tumors // *Intl Journal of Cancer*. 2021. Vol. 149, № 12. P. 2063–2074.
138. Jamshed M.B. et al. Antitumor activity and combined inhibitory effect of ceritinib with gemcitabine in pancreatic cancer // *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2020. Vol. 318, № 1. P. G109–G119.
139. Velthaus J.-L. et al. Lorlatinib Induces Durable Disease Stabilization in a Pancreatic Cancer Patient with a ***ROS1*** p.L1950F Mutation: Case Report // *Oncol Res Treat*. 2021. Vol. 44, № 9. P. 495–502.
140. Gaule M. et al. Exceptional Clinical Response to Alectinib in Pancreatic Acinar Cell Carcinoma With a Novel ALK-KANK4 Gene Fusion // *JCO Precision Oncology*. 2022. № 6. P. e2100400.
141. Bruera E. et al. A controlled trial of megestrol acetate on appetite, caloric intake, nutritional status, and other symptoms in patients with advanced cancer // *Cancer*. 1990. Vol. 66, № 6. P. 1279–1282.
142. Tan C.R. et al. Pancreatic cancer cachexia: a review of mechanisms and therapeutics // *Front. Physiol.* 2014. Vol. 5.
143. Balaban E.P. et al. Locally Advanced, Unresectable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline // *JCO*. 2016. Vol. 34, № 22. P. 2654–2668.
144. Palta M. et al. Radiation Therapy for Pancreatic Cancer: Executive Summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline // *Practical Radiation Oncology*. 2019. Vol. 9, № 5. P. 322–332.
145. Кудашкин Н.Е. Стратегия радикального лечения опухолей периампулярной локализации, осложненных механической желтухой // *Фарматека*. 2012. Vol. 241, № 8. P. 77–81.
146. Maire F. et al. Long-term Outcome of Biliary and Duodenal Stents in Palliative Treatment of Patients with Unresectable Adenocarcinoma of the Head of Pancreas // *Am J Gastroenterol*. 2006. Vol. 101, № 4. P. 735–742.
147. Jeurnink S.M. et al. Gastrojejunostomy versus stent placement in patients with malignant gastric outlet obstruction: a comparison in 95 patients // *Journal of Surgical Oncology*. 2007. Vol. 96, № 5. P. 389–396.

148. Wong G.Y. et al. Effect of Neurolytic Celiac Plexus Block on Pain Relief, Quality of Life, and Survival in Patients With Unresectable Pancreatic Cancer A Randomized Controlled Trial // JAMA. 2004. Vol. 291, № 9. P. 1092–1099.
149. Hameed M., Hameed H., Erdek M. Pain Management in Pancreatic Cancer // Cancers. 2010. Vol. 3, № 1. P. 43–60.
150. Wolny-Rokicka E. et al. Tolerance and efficacy of palliative radiotherapy for advanced pancreatic cancer: A retrospective analysis of single-institutional experiences // Molecular and Clinical Oncology. 2016. Vol. 4, № 6. P. 1088–1092.
151. Hart P.A. et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer // The Lancet Gastroenterology & Hepatology. 2016. Vol. 1, № 3. P. 226–237.
152. Sangisetty S.L. Malignant ascites: A review of prognostic factors, pathophysiology and therapeutic measures // WJGS. 2012. Vol. 4, № 4. P. 87.
153. Takahara N. et al. Pancreatic Cancer With Malignant Ascites: Clinical Features and Outcomes // Pancreas. 2015. P. 1.
154. Scotté F. The importance of supportive care in optimizing treatment outcomes of patients with advanced prostate cancer // Oncologist. AlphaMed Press, 2012. Vol. 17 Suppl 1, № Suppl 1. P. 23–30.
155. Владимирова Л.Ю., Гладков О.А., Королева И.А. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных. Практические рекомендации RUSSCO // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2023. Vol. 13, № 3s2. P. 29–43.
156. Багрова С.Г., Басин Е.М., Борзов К.А. Профилактика и лечение патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях. Практические рекомендации RUSSCO // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2023. Vol. 13, № 3s2. P. 44–59.
157. Сакаева Д.Д., Борисов К.Е., Булавина И.С. Практические рекомендации по диагностике и лечению фебрильной нейтропении. Практические рекомендации RUSSCO // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2023. Vol. 13, № 3s2. P. 60–68.
158. Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Практические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией. Практические рекомендации RUSSCO // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2023. Vol. 13, № 3s2. P. 69–82.
159. Виценя М.В., Агеев Ф.Т., Орлова Р.В. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2023. Vol. 13, № 3s2. P. 83–107.
160. Королева И.А., Болотина Л.В., Гладков О.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2023. Vol. 13, № 3s2. P. 108–131.
161. Сытов А.В., Зузов С.А., Лейдерман Н.Н. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2023. Vol. 13, № 3s2. P. 132–142.
162. Громова Е.Г., Бирюкова Л.С., Джумабаева Б.Т. Практические рекомендации по коррекции нефротоксичности противоопухолевых препаратов // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2023. Vol. 13, № 3s2. P. 153–166.
163. Сомонова О.В., Антух Э.А., Долгушин Б.И. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбозмболических осложнений у онкологических

- больных // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2023. Vol. 13, № 3s2. P. 167–178.
164. Буйденко Ю.В., Обухова О.А. Рекомендации по лечению последствий экстравазации противоопухолевых препаратов // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2023. Vol. 13, № 3s2. P. 179–189.
165. Проценко С.А., Баллюзек М.Ф., Васильев Д.А. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2023. Vol. 13, № 3s2. P. 210–249.
166. Gilliland T. et al. Nutritional and Metabolic Derangements in Pancreatic Cancer and Pancreatic Resection // *Nutrients*. 2017. Vol. 9, № 3. P. 243.
167. Сытов А.В., Зузов С.А., Кукош М.Ю. Практические рекомендации по лечению синдрома анорексии-кахексии у онкологических больных // Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. 2023. Vol. 13, № 3s2. P. 143–147.
168. Hulzebos E.H.J. et al. Preoperative Intensive Inspiratory Muscle Training to Prevent Postoperative Pulmonary Complications in High-Risk Patients Undergoing CABG Surgery A Randomized Clinical Trial // *JAMA*. 2006. Vol. 296, № 15. P. 1851–1857.
169. Silver J.K., Baima J. Cancer Prehabilitation: An Opportunity to Decrease Treatment-Related Morbidity, Increase Cancer Treatment Options, and Improve Physical and Psychological Health Outcomes // *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2013. Vol. 92, № 8.
170. Tsimopoulou I. et al. Psychological Prehabilitation Before Cancer Surgery: A Systematic Review // *Annals of Surgical Oncology*. 2015. Vol. 22, № 13. P. 4117–4123.
171. Wichmann M. A prospective clinical feasibility study for multimodal “fast track” rehabilitation in elective pancreatic cancer surgery. // *Rozhl Chir*. 2006. Vol. 85, № 4. P. 169–175.
172. Hijazi Y., Gondal U., Aziz O. A systematic review of prehabilitation programs in abdominal cancer surgery // *International Journal of Surgery*. 2017. Vol. 39. P. 156–162.
173. Wren S.M. et al. Postoperative Pneumonia-Prevention Program for the Inpatient Surgical Ward // *Journal of the American College of Surgeons*. 2010. Vol. 210, № 4. P. 491–495.
174. Mustian K.M. et al. Comparison of Pharmaceutical, Psychological, and Exercise Treatments for Cancer-Related Fatigue: A Meta-analysis // *JAMA Oncol*. 2017. Vol. 3, № 7. P. 961–968.
175. Kinkead B. et al. Massage therapy decreases cancer-related fatigue: Results from a randomized early phase trial // *Cancer*. 2018. Vol. 124, № 3. P. 546–554.
176. Khorana A.A. et al. Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update // *JCO*. 2017. Vol. 35, № 20. P. 2324–2328.
177. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 04.06.2020 № 548н “Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за взрослыми с онкологическими заболеваниями.” Министерство здравоохранения и социального развития РФ, 2020.
178. Покатаев И., Трякин А. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы // Злокачественные опухоли. 2018. Vol. 8, № 3s2. P. 401–413.
179. Canto M.I. et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer // *Gut*. 2013. Vol. 62, № 3. P. 339–347.
180. Sawhney M.S. et al. ASGE guideline on screening for pancreatic cancer in individuals with genetic susceptibility: summary and recommendations // *Gastrointestinal Endoscopy*. 2022. Vol. 95, № 5. P. 817–826.

181. Daly M.B., Pal T., Arun B.K. NCCN guidelines. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. 2023. 161 p.
182. Waleleng B.J. et al. Screening of pancreatic cancer: Target population, optimal timing and how? // *Annals of Medicine & Surgery*. 2022. Vol. 84.
183. Corral J.E. et al. Cost-effectiveness of Pancreatic Cancer Surveillance in High-Risk Individuals: An Economic Analysis // *Pancreas*. 2019. Vol. 48, № 4. P. 526–536.
184. Joergensen M.T. et al. Is screening for pancreatic cancer in high-risk groups cost-effective? – Experience from a Danish national screening program // *Pancreatology*. 2016. Vol. 16, № 4. P. 584–592.
185. Azar I. et al. Treatment and survival rates of stage IV pancreatic cancer at VA hospitals: a nation-wide study // *J. Gastrointest. Oncol*. 2019. Vol. 10, № 4. P. 703–711.
186. Pokataev I. et al. Intratumoral Heterogeneity of SMAD4 Immunohistochemical Expression and Its Role in Prediction of Recurrence Pattern in Patients with Resectable Pancreatic Cancer // *Journal of Gastrointestinal Cancer*. 2019. Vol. 50, № 3. P. 478–484.
187. Pishvaian M.J. et al. Molecular Profiling of Patients with Pancreatic Cancer: Initial Results from the Know Your Tumor Initiative // *Clin Cancer Res*. 2018. P. 1078-0432.CCR-18-0531.
188. Aung K.L. et al. Genomics-Driven Precision Medicine for Advanced Pancreatic Cancer: Early Results from the COMPASS Trial // *Clin Cancer Res*. 2018. Vol. 24, № 6. P. 1344–1354.
189. Bochis O.V. et al. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: clinical-pathological features and management of 13 cases // *Medicine and Pharmacy Reports*. 2017. Vol. 90, № 2. P. 171–178.
190. Choi J.-Y. et al. Solid Pseudopapillary Tumor of the Pancreas: Typical and Atypical Manifestations // *American Journal of Roentgenology*. 2006. Vol. 187, № 2. P. W178–W186.
191. Guo N. Diagnosis and surgical treatment of solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: analysis of 24 cases // *Can J Surg*. 2011. Vol. 54, № 6. P. 368–374.
192. Calimano-Ramirez L.F. et al. Pancreatic acinar cell carcinoma: A comprehensive review // *World J Gastroenterol*. 2022. Vol. 28, № 40. P. 5827–5844.
193. Chmielecki J. et al. Comprehensive Genomic Profiling of Pancreatic Acinar Cell Carcinomas Identifies Recurrent RAF Fusions and Frequent Inactivation of DNA Repair Genes // *Cancer Discovery*. 2014. Vol. 4, № 12. P. 1398–1405.
194. Furlan D. et al. APC alterations are frequently involved in the pathogenesis of acinar cell carcinoma of the pancreas, mainly through gene loss and promoter hypermethylation // *Virchows Arch*. 2014. Vol. 464, № 5. P. 553–564.
195. Kaiser J. et al. IPMN-associated pancreatic cancer: Survival, prognostic staging and impact of adjuvant chemotherapy // *European Journal of Surgical Oncology*. 2022. Vol. 48, № 6. P. 1309–1320.
196. Scarpa A., Real F.X., Luchini C. Genetic unrelatedness of co-occurring pancreatic adenocarcinomas and IPMNs challenges current views of clinical management // *Gut*. 2018. Vol. 67, № 9. P. 1561–1563.
197. Yopp A.C. Prognosis of invasive intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas // *WJGS*. 2010. Vol. 2, № 10. P. 359.
198. Massaras D. et al. Serous Microcystic Cystadenocarcinoma of the Pancreas with Synchronous Liver Metastases: Clinical Characteristics and Management // *Cureus*. 2020.
199. Van Dyke T.J. et al. Serous Cystadenocarcinoma of the Pancreas: Clinical Features and Management of a Rare Tumor // *Dig Surg*. 2016. Vol. 33, № 3. P. 240–248.
200. Dhebri A.R. et al. Diagnosis, treatment and outcome of pancreatoblastoma // *Pancreatology*. 2004. Vol. 4, № 5. P. 441–453.
201. Glick R.D. et al. Management of Pancreatoblastoma in Children and Young Adults // *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2012. Vol. 34, № Supplement 2. P. S47–S50.

202. Oken M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group
// American Journal of Clinical Oncology. 1982. Vol. 5, № 6.
203. Гомболевский В., Лайпан А., Шапиев А. Методические рекомендации по применению критериев ответа солидных опухолей на химиотерапевтическое лечение (RECIST 1.1)
// Методические рекомендации №46. № 2018.
204. Javle M, Borad MJ, Azad NS, Kurzrock R, Abou-Alfa GK, George B, Hainsworth J, Meric-Bernstam F, Swanton C, Sweeney CJ, Friedman CF, Bose R, Spigel DR, Wang Y, Levy J, Schulze K, Cuchelkar V, Patel A, Burris H. Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive, metastatic biliary tract cancer (MyPathway): a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. Lancet Oncol. 2021 Sep;22(9):1290-1300. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00336-3. Epub 2021 Jul 30. PMID: 34339623.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Покатаев И.А., д.м.н., руководитель службы химиотерапевтического лечения ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ», Москва

Алиева С.Б., д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения радиологического НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Галкин В.Н., главный врач ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина ДЗМ», Москва

Геворкян Т. Г., заместитель директора НИИ КЭР ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Гладков О.А., профессор, д.м.н., ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск

Загайнов В.Е., д.м.н., главный специалист по хирургии, заведующий кафедрой хирургических болезней ГБОУ ВПО НижГМА, Приволжский Окружной медицинский центр ФМБА России (ПОМЦ), Нижний Новгород

Карачун А.М., д.м.н., заведующий хирургическим отделением абдоминальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России

Кармазановский Г.Г., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий отделением рентгенологии и магнитно-резонансных исследований с кабинетом ультразвуковой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России

Комаров Ю.И., к.м.н., заместитель директора по организационно-методической работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Кригер А.Г., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУ "Российский научный центр рентгенорадиологии" Минздрава России, Москва

Кудашкин Н.Е., к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения №7 опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Кучин Д.М., к.м.н., врач-онколог, ФБУЗ «Приволжский Окружной медицинский центр ФМБА России (ПОМЦ)», Нижний Новгород

Лебедев К.К., к.м.н., онколог хирургического отделения абдоминальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России;

Лукьянченко А.Б., д.м.н., ведущий научный сотрудник рентгенодиагностического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Лядов В.К., д.м.н., заведующий онкологическим отделением №4 ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина ДЗМ», Москва

Малихова О.А., д.м.н., профессор кафедры Онкологии и паллиативной медицины РМАНПО, зав отделением эндоскопии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Мороз Е.А., старший научный сотрудник патологоанатомического отделения отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Обухова О.А., к.м.н., заведующая отделением медицинской реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Патютко Ю.И., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделением хирургическим N7 опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Подлужный Д.В., к.м.н., заведующий отделением хирургическим N7 опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Ткаченко Е.В., к.м.н., заведующая отделением краткосрочной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России

Трякин А.А., д.м.н., заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №2 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Тулин П.Е., к.м.н., старший научный сотрудник отделения позитронной эмиссионной томографии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Фадеева Н.В., к.м.н., заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной

медицины», главный внештатный химиотерапевт Министерства здравоохранения Челябинской области

Федянин М.Ю., д.м.н., руководитель службы химиотерапевтического лечения ММКЦ «Коммунарка», старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 2 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Юричев И.Н., к.м.н., врач-эндоскопист, клинический госпиталь Лапино-1 «Мать и дитя», Московская область

Невольских А. А., д.м.н., заместитель директора по лечебной работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Иванов С. А., профессор РАН, д.м.н., директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Хайлова Ж. В., к.м.н., заместитель директора по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Черных М.В., к.м.н., заместитель директора по радиологическим методам лечения НИИ клинической онкологии, заведующая отделением радиотерапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Конфликта интересов нет.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

Врачи-онкологи;

Врачи-хирурги;

Врачи-радиологи;

Врачи-рентгенологи;

Врачи-генетики;

Студенты медицинских ВУЗов, ординаторы и аспиранты.

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных; анализ современных научных разработок по проблеме РБ в РФ и за рубежом; обобщение практического опыта российских и зарубежных специалистов.

Таблица П1 – Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

| УДД | Расшифровка |
|-----|---|
| 1. | Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа |
| 2. | Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа |
| 3. | Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования |
| 4. | Несравнительные исследования, описание клинического случая |
| 5. | Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов |

Таблица П2 – Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

| УДД | Расшифровка |
|-----|--|
| 1. | Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа |
| 2. | Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа |
| 3. | Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования |
| 4. | Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование «случай-контроль» |
| 5. | Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов |

Таблица П3 – Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

| УУР | Расшифровка |
|-----|---|
| А | Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными) |
| В | Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными) |
| С | Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными) |

Методы, использованные для формулирования рекомендаций – консенсус экспертов.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка

- Внутренняя экспертная оценка

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами, которые попросили прокомментировать, прежде всего, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей-детских онкологов первичного звена в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультации и экспертная оценка: Проект рекомендаций рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Обновления клинических рекомендаций: актуализация проводится не реже чем один раз в три года с учетом появившейся новой информации о диагностике и тактике ведения пациентов с РБ. Решение об обновлении принимает МЗ РФ на основе предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

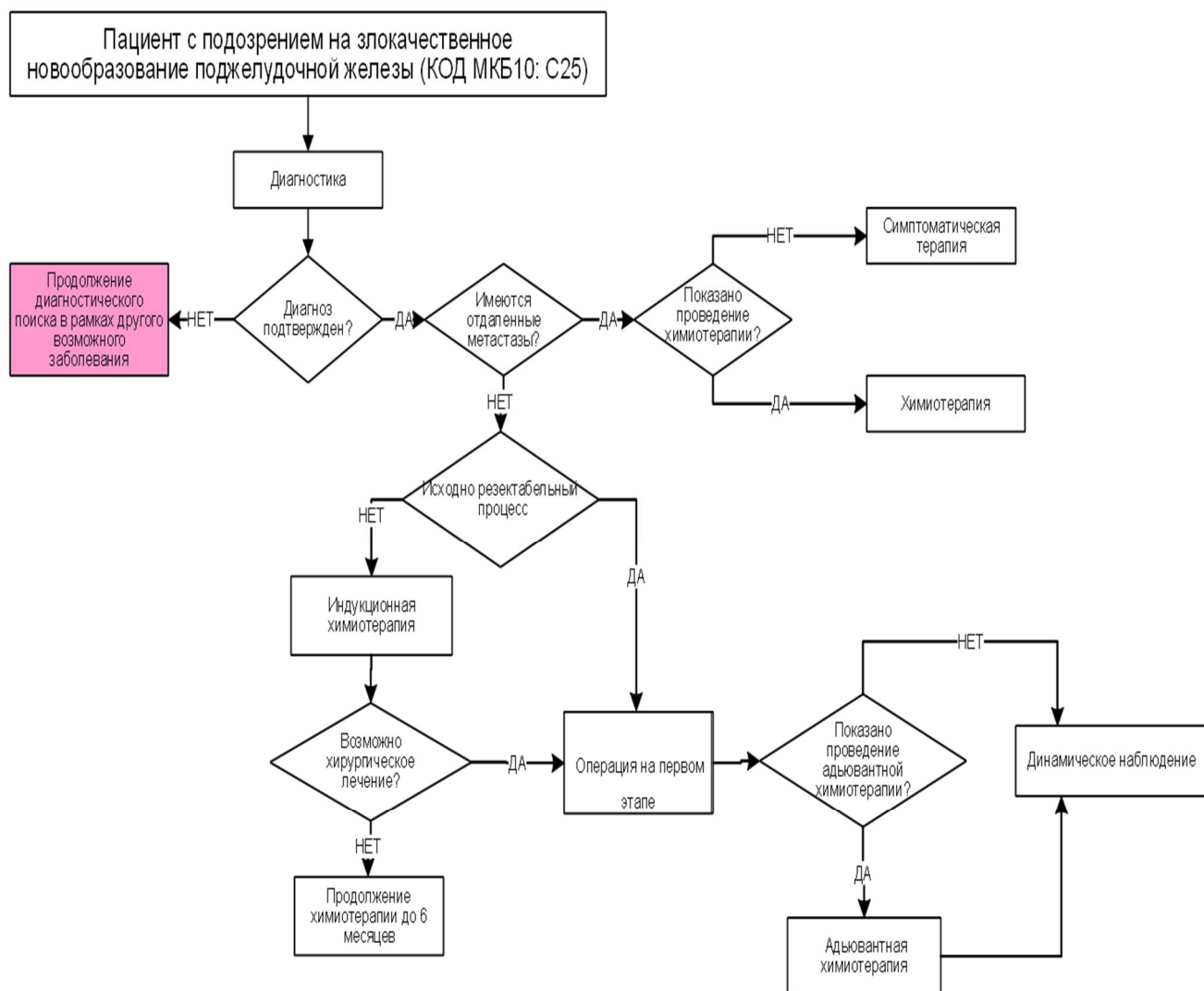
При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее достоверности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Актуальные инструкции к лекарственным препаратам, упоминаемым в данных клинических рекомендациях, можно найти на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru>.

Приложение Б. Алгоритм действий врача

Схема 1. Блок-схема диагностики и лечения пациента раком поджелудочной железы



Приложение В. Информация для пациента

Информация для пациентов о диагностике, лечении и профилактике рака поджелудочной железы представлена на страницах профессиональных сообществ пациентов, например: <http://www.russcpa.ru/patsientam/>

Приложение Г1. Шкала оценки тяжести состояния пациента по версии ВОЗ/ECOG[202]

Название на русском языке: Шкала оценки тяжести состояния пациента по версии ВОЗ/ECOG

Оригинальное название: The Eastern Cooperative Oncology Group/World Health Organization Performance Status (ECOG/WHO PS)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP: Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982, 5(6):649-655

Тип: шкала оценки

Назначение: описать уровень функционирования пациента с точки зрения его способности заботиться о себе, повседневной активности и физических способностях (ходьба, работа и т. д.).

Содержание:

| Балл | Описание |
|------|---|
| 0 | Пациент полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания (90–100 % по шкале Карновского) |
| 1 | Пациент неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу, 70–80 % по шкале Карновского) |
| 2 | Пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50 % времени бодрствования проводит активно – в вертикальном положении (50–60 % по шкале Карновского) |
| 3 | Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50 % времени бодрствования (30–40 % по шкале Карновского) |
| 4 | Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели (10–20 % по шкале Карновского) |
| 5 | Пациент мертв |

Ключ (интерпретация): приведен в самой шкале

Приложение Г2. Критерии оценки ответа опухоли на лечение (RECIST 1.1)

Название на русском языке: Критерии оценки ответа опухоли на химиотерапевтическое лечение (RECIST 1.1)

Оригинальное название: Response evaluation criteria in solid tumors 1.1

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

Оригинальная публикация: Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M et al: New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009, 45(2):228-247

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка ответа на химиотерапевтическое лечение

Содержание, ключ и шаблон на русском языке представлены в методических рекомендациях №46 ГБУЗ «Научно-практический центр медицинской радиологии» департамента здравоохранения города Москвы и доступны на веб-сайте http://medradiology.moscow/d/1364488/d/no46_2018_recist_11.pdf[203]. Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы, не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.

Приложение Г3. Критерии оценки терапевтического эффекта предоперационной терапии в операционном материале

Название на русском языке: Критерии оценки терапевтического эффекта предоперационной терапии в операционном материале

Оригинальное название: Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Pancreas (version Panc.Exo_4.2.0.2.REL_CAPC)[48]

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Burgart LJ, Shi C, Adsay NV, et al. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Pancreas 2020. Available at: <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates>.

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка патоморфологического ответа на предоперационное лечение

Содержание:

- Score 0 - клетки аденокарциномы отсутствуют, полный терапевтический эффект;
 - Score 1 – присутствуют единичные клетки и группы клеток остаточной аденокарциномы, выраженный терапевтический эффект;
 - Score 2 – выявляется остаточная опухоль с признаками регрессии с наличием как единичных, так и групп клеток аденокарциномы, частичный терапевтический эффект;
 - Score 3 - остаточная опухоль без признаков терапевтического ответа
- Ключ (интерпретация), пояснения: приведены в самой шкале